



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 354 495
A1

②

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

② Anmeldenummer: 89114477.6

⑤ Int. Cl. 4: C07D 213/69, A61K 31/44,
C07D 401/06, C07D 401/14,
A61K 31/495

② Anmeldetag: 04.08.89

③ Priorität: 06.08.88 DE 3826846

D-7831 Sexau(DE)

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.02.90 Patentblatt 90/07

Erfinder: Schächtele, Christoph, Dr.

Darriwald 16

⑤ Benannte Vertragsstaaten:
ES GR

D-7800 Freiburg(DE)

⑥ Anmelder: GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT
Salzufer 16
D-1000 Berlin 10(DE)

Erfinder: Rudolph, Claus, Dr.

Riedmattenstrasse 11

⑦ Erfinder: Aranda, Julian, Dr.

D-7801 Vörstetten(DE)

Sulzgasse 5

Erfinder: Osswald, Hartmut, Prof. Dr.

D-7801 Vörstetten(DE)

Kiefernweg 1

Erfinder: Hartenstein, Johannes, Dr.

D-7808 Waldkirch 2(DE)

Fohrenbühl 23

Erfinder: Weinheimer, Günter, Dr.

D-7801 Stegen-Wittental(DE)

Sachsenstrasse 4

Erfinder: Reck, Reinhard, Dr.

D-7819 Denzlingen(DE)

Vogesenstrasse 15

⑧ Vertreter: Mansmann, Ivo

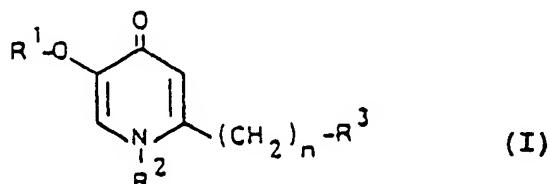
c/o Gödecke AG - Patentabteilung Postfach

569 - Möoswaldallee 1-9

D-7800 Freiburg(DE)

⑨ Alkoxy-4 (1H)-pyridon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel.

⑩ Es werden Alkoxy-4(1H)-pyridon-Derivate der allgemeinen Formel I:

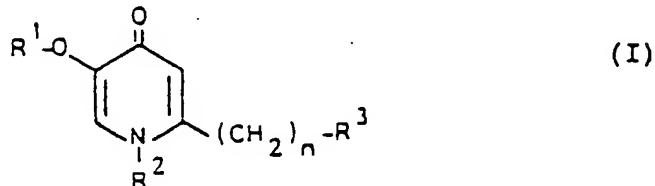


EP 0 354 495 A1

beschrieben, sowie Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung zu Prävention und/oder Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertonien, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems.

Alkoxy-4(1H)-pyridon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Alkoxy-4(1H)-pyridon-Derivate der allgemeinen Formel I

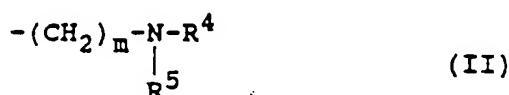


10

in welcher

R¹ eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Adamantylalkylgruppe mit jeweils bis zu 22 Kohlenstoffatomen darstellt,15 R² eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylmethylgruppe mit 5 bis 7 C-Atomen im Cycloalkyrring, eine unsubstituierte oder durch Halogen, Hydroxy, Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 5 C-Atomen, Dialkylamino mit bis zu 5 C-Atomen oder Benzyloxy substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen oder eine Aminoalkylgruppe der allgemeinen Formel II darstellt

20



25

worin R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen und n eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeuten,

n eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, und

R³ entweder

30 a) ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Cyano-, Carboxamid- oder Alkoxycarbonylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen in der Alkylgruppe bedeutet, oder einen Aminorest der allgemeinen Formel III

35

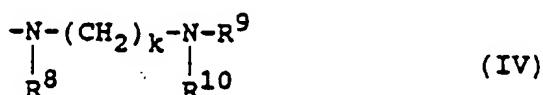


40

bedeutet, worin R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine Alkyl- oder omega-Hydroxyalkylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen, eine unsubstituierte oder durch Halogen, Hydroxy, Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 5 C-Atomen, Dialkylamino mit bis zu 5 C-Atomen oder Benzyloxy substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen bedeuten, oder

b) einen Aminorest der allgemeinen Formel IV

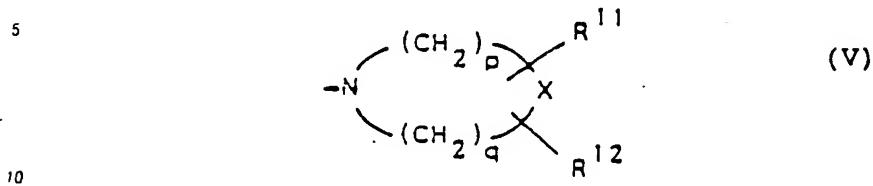
45



50

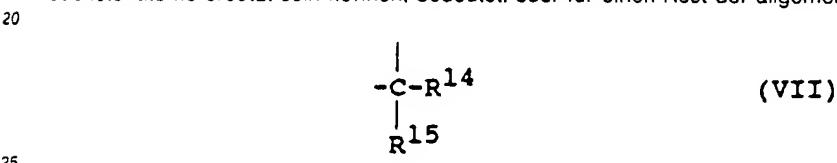
darstellt, in welcher R⁸ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen und R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen, eine unsubstituierte oder durch Halogen, Hydroxy, Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 5 C-Atomen, Dialkylamino mit bis zu 5 C-Atomen oder Benzyloxy substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder

verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen bedeuten und k eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet, oder
 c) einen Heterocyclus der allgemeinen Formel V

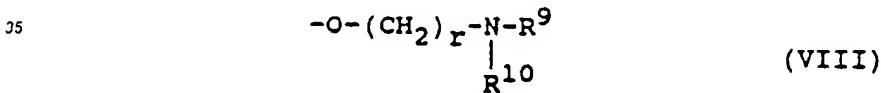


bedeutet, in welcher R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit bis zu 3 C-Atomen oder eine Phenyl- oder Phenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen bedeuten, X für Sauerstoff, einen Aminorest der allgemeinen Formel VI,
 15 • N - R¹³ (VI)

wobei R¹³ Wasserstoff oder eine Phenyl-, Phenylalkyl- oder Diphenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen, wobei im Phenylring bis zu 3 CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, bedeutet, oder für einen Rest der allgemeinen Formel VII



steht, worin R¹⁴ Wasserstoff oder eine unsubstituierte oder durch Halogen, Hydroxy, Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 5 C-Atomen, Dialkylamino mit bis zu 5 C-Atomen oder Benzyloxy substituierte Phenylgruppe bedeutet, R¹⁵ Wasserstoff, eine Hydroxy-, Hydroxymethyl-, Cyano-, Aminomethyl-,
 30 Carboxamid-, Ethoxy- oder Methoxycarbonylgruppe und p und q gleich oder verschieden sein können und 2 oder 3 bedeuten, oder
 d) für einen Rest der allgemeinen Formel VIII



40 steht, worin R⁹ und R¹⁰ die oben genannte Bedeutung haben, und r eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet, sowie gegebenenfalls deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

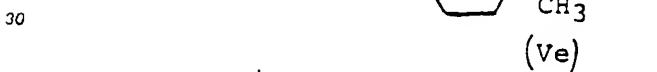
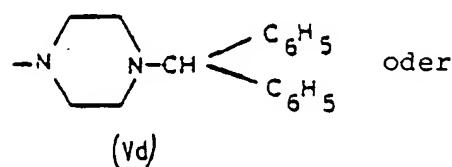
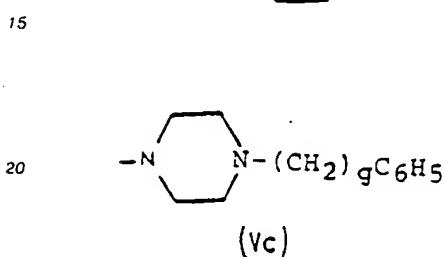
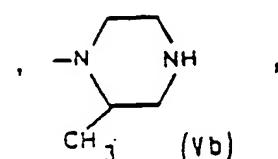
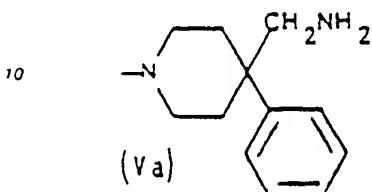
Bevorzugt werden Alkoxy-4(1H)-pyridon-Derivate der allgemeinen Formel I, in welcher R¹ eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 10 bis zu 22 Kohlenstoffatomen oder eine Adamantylethylgruppe, und
 45 R² einen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Cyclohexylmethylrest, einen unsubstituierten oder durch Halogen, Hydroxy, Methyl, Benzyloxy, Methoxy oder Dimethylamino monosubstituierten Phenyl-, Benzyl- oder Phenylethylrest oder eine Aminoalkylgruppe der allgemeinen Formel II, worin R⁴ und R⁵ eine Methylgruppe und m 2 bis 4 bedeuten,
 n eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet, und
 R³ entweder,

50 a) wenn n gleich 1 ist, einen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, in welcher R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine Methyl-, omega-Hydroxypropyl- oder Benzylgruppe bedeuten, oder

b) einen Aminorest der allgemeinen Formel IV darstellt, in welcher R⁸ Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine Methyl-, Benzyl- oder Phenylethylgruppe und k, 2, 3 oder 4 bedeuten, oder
 55 c) einen Heterocyclus der allgemeinen Formel V darstellt, in welcher R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeuten, X für einen Aminorest der allgemei-

nen Formel VI steht, wobei R¹³ Wasserstoff oder eine Phenyl-, Benzyl-, Pyrimidinyl-, Diphenylmethyl- oder Phenylethylgruppe bedeutet, oder X für einen Rest der allgemeinen Formel VII steht, worin R¹⁴ für eine Phenylgruppe, R¹⁵ eine Cyano- oder Aminomethylgruppe bedeutet, und p und q gleich 2 sind.

5 Insbesondere werden Verbindungen der allgemeinen Formel I, bevorzugt, worin R³ einen Heterocyclus der folgenden Strukturen Va, Vb, Vc, Vd oder Ve darstellt:

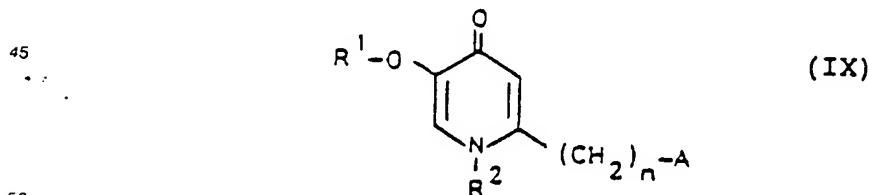


wobei g in Vc 0, 1 oder 2 ist.

35 Bevorzugt werden auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R³ entweder, wenn n gleich 1 ist, für einen Rest der allgemeinen Formel VIII steht, worin R⁹ und R¹⁰ Methylgruppen und r 2 oder 3 bedeuten, oder, wenn n gleich 2 oder 3 ist, eine Amino-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxycarbonyl- oder Carboxamidgruppe darstellt.

40 Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung von Alkoxy-4(1H)-pyridon-Derivaten der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder:

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IX

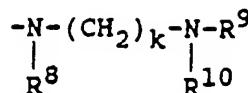


in welcher R¹, R² die oben angegebene Bedeutung haben, n gleich 1 ist und A für eine nukleofuge Abgangsgruppe steht, mit Aminoverbindungen der allgemeinen Formel X, XI und XII,

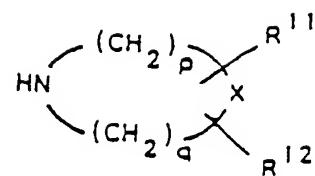
5



(X)



(XI)



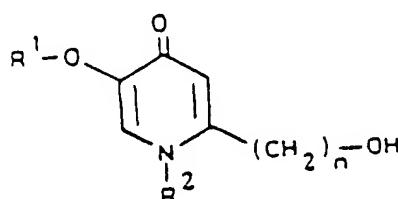
(XII)

10

in welcher R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , k , p , q und x die oben angegebene Bedeutung besitzen, in an sich bekannter Weise umsetzt, oder

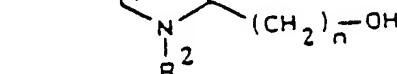
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIII,

15



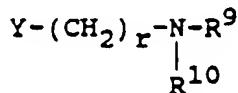
(XIII)

20



25 in welcher R^1 , R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und n gleich 1 ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV,

30



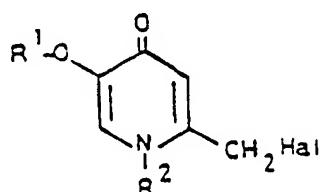
(XIV)

35

in welcher R^9 , R^{10} und r die oben genannte Bedeutung haben und Y eine Ausgangsgruppe bedeutet, in einem geeigneten Lösungsmittel unter basischen Bedingungen, umgesetzt, oder

c) wenn n gleich 2 oder 3 ist und R^3 für eine Amino-, Hydroxy-, Cyano-, Methoxycarbonyl- oder Carboxamidgruppe steht, ein 2-Halogenmethylpyridon der allgemeinen Formel IXa,

40



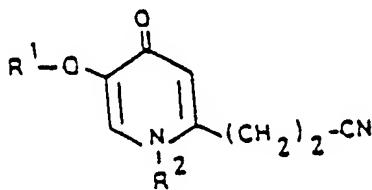
(IXa)

45



in welcher R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Cyanessigsäureester nach an sich bekannter Weise umgesetzt, verseift und decarboxyliert. Aus den so erhaltenen Cyanoverbindungen der 50 allgemeinen Formel Ia

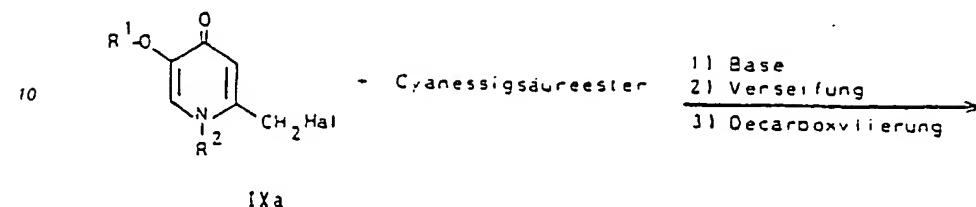
55



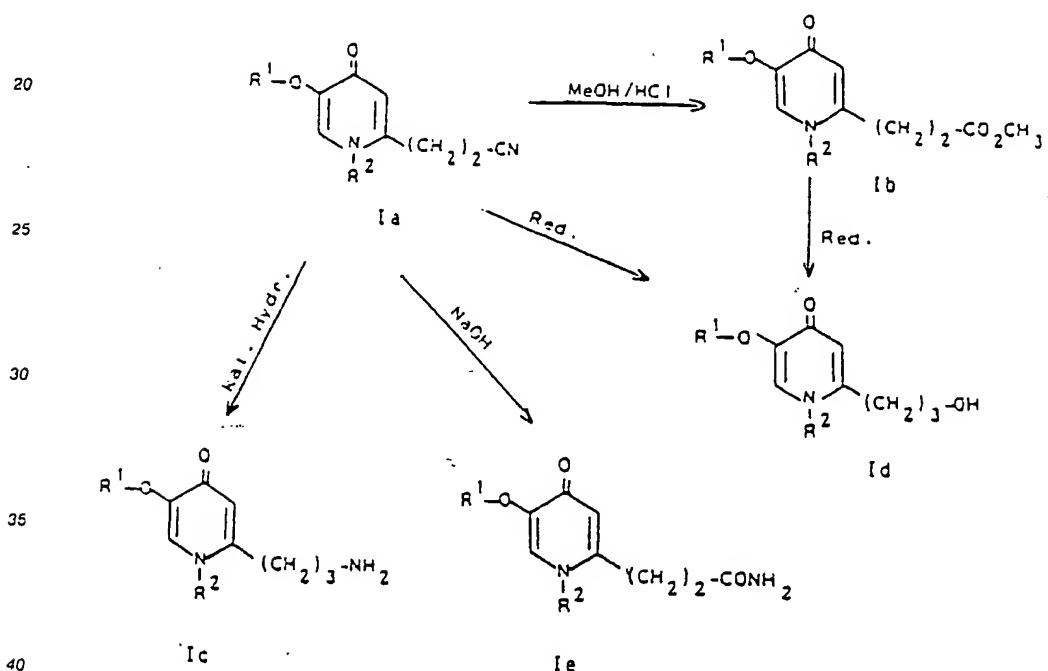
(Ia)

werden dann nach literaturbekannten Methoden die Ester-, Amino-, Hydroxy- und Amidoverbindungen der allgemeinen Formel Ib, Ic, Id und Ie hergestellt. Das folgenden Formelschema veranschaulicht dieses Verfahren.

5



15

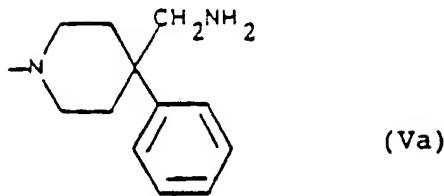


Die Umsetzungen nach Verfahren a) werden in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels wie Methanol, Ethanol, Propanol oder 2-Propanol, vorzugsweise Ethanol oder 2-Propanol, bei Temperaturen von 20-90 °C, bevorzugt bei 60-80 °C, durchgeführt. Die Abgangsgruppe A stellt bevorzugt ein Halogenatom, insbesondere Brom dar.

Bei einer zweckmäßigen Ausführungsform zur nukleophilen Substitution des Restes A in IX durch die verwendeten Aminoverbindungen der Formel X, XI und XII wird die Umsetzung in Gegenwart einer Base als säurebindendes Mittel durchgeführt; bevorzugt wird Triethylamin oder Kaliumcarbonat eingesetzt. Gegebenenfalls ist es zweckmäßig, das zur Umsetzung verwendete Aminoderivat in überschüssiger Menge gleichzeitig als säurebindendes Mittel zu verwenden. Die Reaktionszeiten bewegen sich zwischen 1 und 8 Stunden, meist liegen sie bei 2 bis 3 Stunden. Eine Reinigung der erhaltenen Produkte erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Überführen in ein Säureadditions-salz oder Säulenchromatographie.

55 Für den Fall, daß in der allgemeinen Formel I R³ ein Heterocyclus der Formel Va ist,

5



10 wird zuerst eine Verbindung der allgemeinen Formel IX mit 4-Cyano-4-phenyl-piperidin (XIIa) umgesetzt und danach die Cyanogruppe zum Aminomethyl mit Raney-Nickel und Wasserstoff reduziert. Die Reaktion erfolgt zweckmäßig im Autoklaven mit Methanol, mit Ammoniak gesättigt, bei einer Temperatur zwischen 40-100 °C, bevorzugt bei 60 °C, und einem Druck von 40-120 bar, bevorzugt bei 60 bar.

15 Im Fall, daß in der allgemeinen Formel I R³ ein Heterocyclus der Formel Vb ist,

15



20

wird eine Verbindung der allgemeinen Formel IX mit einem Piperazinderivat der allgemeinen Formel XIIb,

25



30

35 in welcher R⁵ eine Schutzgruppe bedeutet, beispielsweise eine Ethoxy-, Methoxy-, tert.-Butoxy- oder Benzylloxycarbonylgruppe, bevorzugt eine Methoxycarbonylgruppe, umgesetzt und anschließend die Schutzgruppe abgespalten. Die Abspaltung der Schutzgruppe geschieht nach an sich üblichen Methoden unter sauren Bedingungen. Vorzugsweise wird die Abspaltung der Schutzgruppe R¹⁶ mit Bromwasserstoff in Eisessig in einem geschlossenen Gefäß unter Normaldruck bei Temperaturen zwischen 5 und 25 °C, bevorzugt bei 20 °C, durchgeführt.

40 Bei der Verfahrensvariante b) erfolgt die Durchführung der Reaktion bevorzugt in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, in Gegenwart einer geeigneten Base, vorzugsweise Natriumhydrid (vgl. Eur. Pat. Appl. EP 171.814). Die Umsetzungen werden bei Temperaturen von 20-100 °C, zweckmäßig bei Temperaturen von 50-60 °C, durchgeführt. Eine Reinigung der erhaltenen Produkte erfolgt wiederum durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Überführen in ein Säureadditionssalz oder Säulenchromatographie.

45 Die austretende Gruppe Y der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel XIV stellt ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, insbesondere Chlor, dar. Weiterhin kommen beispielsweise als Abgangsgruppe aromatische oder aliphatische Sulfonsäurereste in Betracht, wie der p-Toluolsulfonsäure- oder der Methansulfonsäurerest.

50 Bei der Verfahrensvariante c) werden die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia hergestellt, indem man ein 2-Brommethylpyridon-Derivat der allgemeinen Formel IXa, worin R¹ und R² die angegebene Bedeutung haben, mit Cyanessigsäure-tert.-butylester umsetzt. Zweckmäßigerverweise wird die Reaktion in einem inerten, polaren aprotischen Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, bevorzugt Kalium-tert.-butylat, bei Temperaturen von 20-100 °C, bevorzugt bei 50-60 °C, durchgeführt. Die so erhaltenen Zwischenprodukte werden einer sauren oder alkalischen Hydrolyse unterworfen. Vorzugsweise wird alkalisch hydrolysiert, beispielsweise bei Zimmertemperatur in wässriger Kali- oder Natronlauge und Methanol. In den erhaltenen Verbindungen wird nun die Carbonsäuregruppe nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Schmelzen oder Erhitzen in einem hochsiedenden Lösungsmittel, abgespalten.

55 Durch katalytische Hydrierung der Cyanogruppe in den Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

werden die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib hergestellt. Die Reaktion erfolgt zweckmäßig im Autoklaven mit methanolischem Ammoniak und Raney-Nickel als Katalysator bei Temperaturen zwischen 40-100 °C, bevorzugt bei 60 °C und einem Druck von 40-120 bar, bevorzugt bei 60 bar.

Für den Fall, daß bei den Verbindungen der allgemeinen Formel I R^3 eine Methoxycarbonylgruppe 5 bedeutet und n gleich 2 ist, läßt man die entsprechenden Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel Ia mit methanolischem Chlorwasserstoff reagieren. Vorzugsweise wird die Reaktion in einem geschlossenen Gefäß unter Normaldruck bei Zimmertemperatur und nachfolgender Hydrolyse durchgeführt. Durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia mit Natriumborhydrid in siedendem 2-Propanol und 10 nachfolgender Behandlung mit Natriumhydroxidlösung werden die Alkoxy-4(1H)-pyridon-Derivate der allgemeinen Formel Id und Ie erhalten (vgl. R.A. Egli, Helv. Chim. Acta 53, 47 (1970)).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia-Ie können beispielsweise durch Säulenchromatographie, 15 Überführen in eine Säure und/oder Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel gereinigt werden. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia in an sich bekannter Weise, durch Hydrolyse mit wäßrigen oder alkoholischen Alkalimetallhydroxiden, beispielsweise Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid, bei Raumtemperatur in die Verbindungen der allgemeinen Formel Ie umgewandelt werden.

Gegebenenfalls können die Verbindungen der Formel Ib durch Reduktion des Carbonsäureesterrestes 20 in die Verbindungen der allgemeinen Formel Id umgewandelt werden. Die Reduktion kann nach allgemein bekannten Methoden durchgeführt werden, z.B. mit komplexen Methallhydriden wie Natriumborhydrid in tert.-Butanol/Methanol (vgl. K. Soai, Synthetic Communications 12, 463 (1982)).

Die als Zwischenprodukte eingesetzten 4(1H)-Pyridon-Derivate der allgemeinen Formel IX und XIII, in 25 welcher R^1 und R^2 die angegebene Bedeutung haben, n gleich 1 ist und A für ein Bromatom steht, werden aus Kojisäure nach literaturbekannten Verfahren, wie das folgende Reaktionsschema zeigt, hergestellt:

25

30

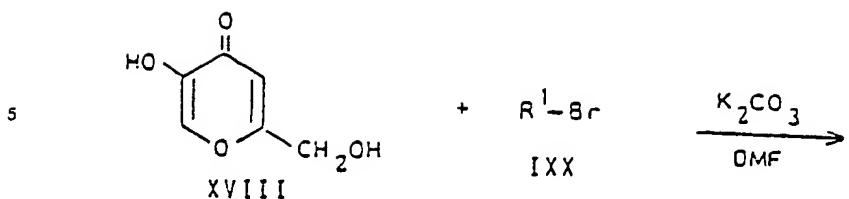
35

40

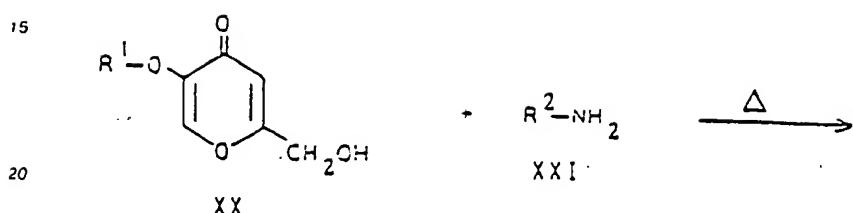
45

50

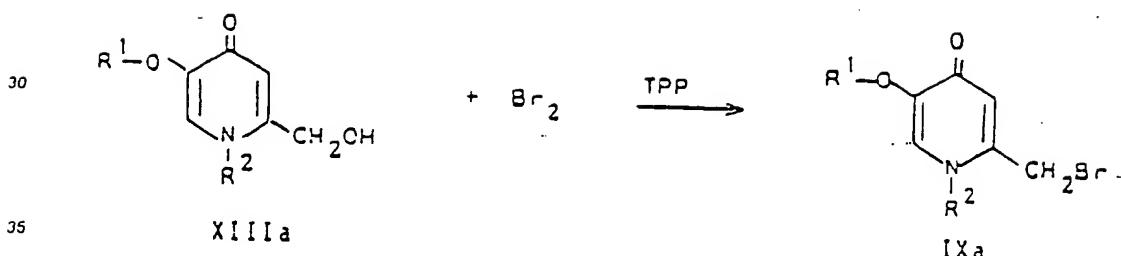
55



10



25



40 Dabei wird Kojisäure (XVIII) mit dem entsprechenden Alkylbromid IXX nach üblichen, in der Literatur beschriebenen Verfahren (z.B. US 4644-071-A; Eur. Pat. Appl. EP 171,814; A.F. Thomas und A. Marxer, Helv. Chim. Acta 43, 469 (1960); Eur. Pat. Appl. EP 0209751) eingesetzt. Bevorzugt wird diese Reaktion mit Kaliumcarbonat als Base und Dimethylformamid als Lösungsmittel durchgeführt.

Die 2-Hydroxymethyl-4(1H)-pyridon-Derivate der allgemeinen Formel XIIIa werden hergestellt, indem man nach an sich bekannter Weise (vgl. z.B. Counsell et al., J. Med. Chem. 17(1), 1-5 (1974); J.H. Looker und M.D. Clifton, J. Heterocyclic Chem. 23, 5 (1986); Tsutomu Teitei, Austr. J. Chem. 36, 2307-15 (1983); Can. 978,958; S. Hünig und G. Köbrich, Liebigs Ann. Chem. 609, 181 (1958); K. Imafuku et al., Bull. chem. Soc. Japan 52, 107 (1979)) ein Pyranon-Derivat der allgemeinen Formel XX mit einem Amin der allgemeinen Formel XXI bei Temperaturen von 80-120 °C, bevorzugt bei 100 °C, reagieren lässt. Bei Aminen mit niedrigem Siedepunkt wird die Reaktion im Autoklaven in Gegenwart eines inerten, polaren Lösungsmittels, beispielsweise Ethanol, durchgeführt. Die Produkte werden durch Säulenchromatographie oder Kristallisation gereinigt.

Für die Überführung der Hydroxymethylgruppe in Verbindungen der Formel XIII in eine Brommethylgruppe eignet sich besonders das aus Brom und Triphenylphosphin gebildete Triphenylphosphinbromid (vgl. Fieser and Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 1975, Vol. 5, p. 729). Die Durchführung der Reaktion erfolgt, indem man eine Lösung oder Suspension des in situ hergestellten Triphenylphosphinbromids in einem geeigneten, wasserfreien Lösungsmittel, bevorzugt Dichlormethan oder Toluol, mit der betreffenden 2-Hydroxymethyl-4(1H)-pyridon Verbindung der Formel XIII umsetzt, im Temperaturbereich von 30-100 °C, vorzugsweise jedoch bei 50 °C, wenn Dichlormethan oder bei 70 °C, wenn Toluol das Lösungsmittel ist. Die 2-Brommethylverbindungen der Formel IXa werden nach der

Reaktion als Hydrobromide isoliert und durch Kristallisation gereinigt oder ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ein chirales Zentrum aufweisen, können sie entweder als racemische Gemische oder in Form der Enantiomeren vorliegen. Racemische Gemische lassen sich mit den üblichen Methoden in die Enantiomeren trennen.

Da die Verbindungen der allgemeinen Formel I basische Zentren besitzen, überführt man sie zum Zwecke der Reinigung und/oder aus galenischen Gründen mit Hilfe von anorganischen und organischen Säuren bevorzugt in kristalline, pharmakologisch verträgliche Salze. Als Säuren kommen z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Oxalsäure oder Bernsteinsäure in Frage. Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol oder 2-Propanol oder einem niederen Keton wie Aceton oder 2-Butanon oder einem Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen interessante pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere hemmen sie die Proteinkinase C, ein Calcium- und Phospholipid-abhängiges Schlüsselenzym, das bei der intrazellulären Signalkettentransduktion eine entscheidende Rolle spielt (Y. Nishizuka, *Science* 233, 305-312 (1986)) und eng mit der Regulation von kontraktilen, sekretorischen und 20 proliferativen Prozessen verknüpft ist.

Aufgrund dieser Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention und/oder Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertonien, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems verwendet werden. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von 25 Alkoxy-4(1H)-pyridon-Derivaten der allgemeinen Formel I bei der Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten, Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Überraschenderweise wurde bei den erfindungsgemäßen Verbindungen außerdem gefunden, daß sie eine endothelabhängige Relaxation der Gefäßmuskulatur bewirken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form 30 oral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthyleneoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten. Die enteral oder parenteral verabreichten Einzeldosen liegen im 40 Bereich von 0,5 bis 1000 mg, vorzugsweise in Dosen von 1 bis 100 mg.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1

45

2-Hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4-pyranon

Eine Mischung aus 56,8 g (0,4 Mol) Kojisäure, 55,3 g (0,4 Mol) K_2CO_3 , 133,3 g (0,4 Mol) 1-Octadecylbromid, 1 g Kaliumjodid und 450 ml absoluten Dimethylformamid wird 10 Stunden bei 90 °C 50 gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit 1,5 Liter Wasser versetzt, der sich gebildete Niederschlag abfiltriert, einmal mit Ethylacetat gut verrührt, abfiltriert und aus 2-Propanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält ein fast farbloses Produkt vom Schmp. 71-73 °C.

In analoger Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man:
 55 Beispiel Nr.
 2 2-Hydroxymethyl-5-tetradecyloxy-4-pyranon, Schmp. 65-68 °C aus 2-Propanol;
 3 5-Eicosanyloxy-2-hydroxymethyl-4-pyranon, Schmp. 81-84 °C aus 2-Propanol;

Beispiel 45-Butyloxy-2-hydroxymethyl-4-pyranon

5 Zu einem Gemisch von 50 g (0,352 Mol) Kojisäure, 48,7 g (0,352 Mol) K_2CO_3 , 1 g Kaliumjodid und 420 ml absoluten Dimethylformamid werden unter kräftigen Rühren bei Raumtemperatur 48,3 (0,352 Mol) 1-Butylbromid zugetropft. Danach wird die Reaktionsmischung 3 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit 10 Dichlormethan extrahiert.

Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält ein fast farbloses Produkt vom Schmp. 68-73 °C.

In analoger Weise, wie in Beispiel 4 beschrieben, erhält man:

Beispiel Nr.

15 5 5-Decyloxy-2-hydroxymethyl-4-pyranon, Schmp. 46-50 °C aus Ethylacetat;

Beispiel 62-Hydroxymethyl-5-(9-cis-octadecenoxy)-4-pyranon

Eine Mischung aus 14,2 g (0,1 Mol) Kojisäure, 13,8 g (0,1 Mol) K_2CO_3 , 1 g Kaliumjodid, 33,14 g (0,1 Mol) 1-Brom-9-cis-octadecen und 120 ml absolutes Dimethylformamid wird 3 Stunden bei 90 °C gerührt. 25 Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan-Methanol 100:1 gereinigt. Man erhält ein gelbes Öl.

¹H-NMR (90 MHz; $CDCl_3$), delta (ppm): 0,85 (t, 3H); 1,30 (s, 22H); 1,7-2,2 (m, 6H); 3,8 (t, 2H); 4,2 (t, 1H); 4,4 (d, 2H); 5,3 (t, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,55 (s, 1H).

In analoger Weise, wie in Beispiel 6 beschrieben, erhält man:

Beispiel Nr.

7 2-Hydroxymethyl-5-(2-octyldecyloxy)-4-pyranon, gelbes Öl. IR (KBr): 1640 (C=O);

8 5-[2-(1-Adamantyl)ethoxy]-2-hydroxymethyl-4-pyranon, Schmp. 155-157 °C aus 2-Propanol/Wasser;

35

Beispiel 91-Benzyl-2-hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon

Eine Mischung aus 50,0 g (0,127 Mol) 2-Hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4-pyranon und 70 ml Benzylamin wird 2 Stunden bei 100-110 °C gerührt. Nach Abkühlen auf ca. 50 °C wird die dunkle Lösung mit 400 ml Wasser versetzt und verrührt. Der so gebildete Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen, getrocknet aus 2-Propanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 120-121 °C.

In analoger Weise, wie in Beispiel 9 beschrieben, erhält man:

Beispiel Nr.

10 1-Benzyl-5-butoxy-2-hydroxymethyl-4(1H)-pyridon, Schmp. 123-124 °C aus 2-Propanol;

50 11 1-Benzyl-5-decyloxy-2-hydroxymethyl-4(1H)-pyridon, Schmp. 128-129 °C aus 2-Propanol;

12 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-5-tetradecyloxy-4(1H)-pyridon, Schmp. 121-123 °C aus 2-Propanol;

13 1-Benzyl-5-eicosanyloxy-2-hydroxymethyl-4(1H)-pyridon, Schmp. 120-122 °C aus 2-Propanol;

14 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-5-(9-cis-octadecenoxy)-4(1H)-pyridon, Schmp. 92-93 °C aus Ethanol;

15 2-Hydroxymethyl-1-(4-methylbenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon, Schmp. 122-125 °C aus 2-Propanol;

16 1-(4-Chlorbenzyl)-2-hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon, Schmp. 125-127 °C aus 2-Propanol;

17 2-Hydroxymethyl-1-(4-methoxybenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon, Schmp. 120-122 °C aus 2-

Propanol;

18 2-Hydroxymethyl-1-(2-methoxybenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon, Schmp. 107-110 °C aus Diisopropylether/2-Propanol;

19 1-Cyclohexylmethyl-2-hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon, Schmp. 126-128 °C aus 2-

5 Propanol;

20 1-(4-Dimethylaminobenzyl)-2-hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon, Schmp. 109-114 °C aus Ethanol;

21 1-(3-Dimethylaminopropyl)-2-hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon, Schmp. 87-90 °C aus Ethylacetat;

10 22 1-(4-Benzylxybenzyl)-2-hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon, Schmp. 116-120 °C, mit Ether verrührt;

23 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-5-(2-octyldecyloxy)-4(1H)-pyridon, gelbes Öl, IR (KBr): 1630 (C = O);

24 5-[2-(1-Adamantyl)ethoxy]-1-benzyl-2-hydroxymethyl-4(1H)-pyridon, Schmp. 246-248 °C, mit Ether verrührt;

15

Beispiel 2520 (±)-2-Hydroxymethyl-5-octadecyloxy-1-(1-phenylethyl)-4(1H)-pyridon

Eine Mischung aus 8,0 g (0,02 Mol) 2-Hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4-pyranon, 4,8 g (0,04 Mol) (±)-1-Phenylethylamin, 1,5 g Na₂CO₃, 10 ml Wasser und 100 ml Ethanol wird 72 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel und überschüssiges Amin im Vakuum abdestilliert. 25 der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und das erhaltene Harz zur Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan mit 1-2% Methanol chromatographiert. Man erhält ein gelbes Öl, welches beim Stehen wachsartig wird. IR (KBr): 1630 (C = O), MS (m/l) 497 (M⁺).

In analoger Weise, wie in Beispiel 25 beschrieben, erhält man:

30 Beispiel Nr.

26 (-)-2-Hydroxymethyl-5-octadecyloxy-1-(1-phenylethyl)-4(1H)-pyridon, wachsartig, IR (KBr): 1630 (C = O), [α]_D = -15,9° (C = 2,42 Methanol);27 (+)-2-Hydroxymethyl-5-octadecyloxy-1-(1-phenylethyl)-4(1H)-pyridon, wachsartig, IR (KBr): 1630 (C = O), [α]_D = +16,5° (C = 2,01 Methanol);

35

Beispiel 2840 2-Hydroxymethyl-5-octadecyloxy-1-propyl-4(1H)-pyridon

Eine Mischung aus 20,0 g (51 mMol), 2-Hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4-pyranon und 30 ml einer 40%igen Lösungen aus Propylamin in Ethanol wird im Autoklaven bei 100-110 °C 5 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das gebildete Kristallisat mit Wasser aufgenommen, verrührt, abfiltriert, getrocknet und aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 120-121 °C.

In analoger Weise, wie in Beispiel 28 beschrieben, erhält man:

Beispiel Nr.

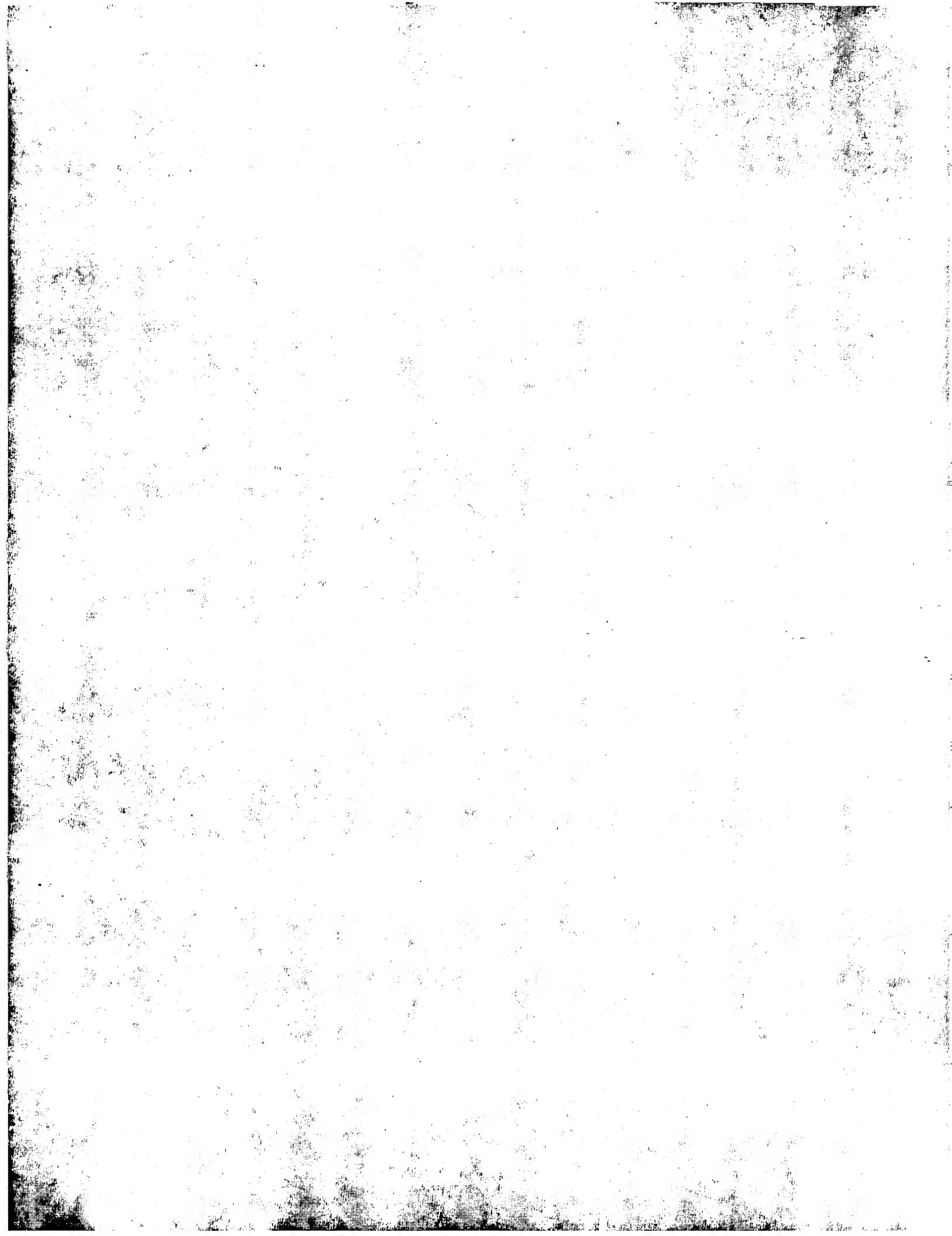
29 2-Hydroxymethyl-1-methyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon, Schmp. 96-99 °C aus 2-Propanol;

50

Beispiel 302-Hydroxy-5-octadecyloxy-1-phenyl-4(1H)-pyridon

55

5,0 g (12 mMol) 2-Hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4-pyranon werden in 90 ml Wasser und 2 ml konz. Salzsäure suspendiert und mit 4,0 g (43 mMol) Anilin versetzt. Die Mischung wird 24 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt, der sich gebildete Niederschlag von der wäßrigen Lösung abgetrennt und aus Ethylacetat



umkristallisiert. Man erhält ein fast farbloses Produkt vom Schmp. 67-72 °C.

In analoger Weise, wie in Beispiel 30 beschrieben, erhält man: Beispiel Nr.

31 1-(4-Benzylxyloxyphenyl)-2-hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon, schmp. 68-70 °C, roh weiterverarbeitet;

5

Beispiel 32

10 1-Benzyl-2-brommethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid

Zur Lösung von 26,5 g (0,1 Mol) Triphenylphosphin in 600 ml absol. Toluol werden unter Rühren bei Raumtemperatur 5,1 ml (0,1 Mol) Brom zugetropft, wobei sich ein weißer, kristalliner Niederschlag bildet. Nach 20 Minuten Weiterrühren bei Raumtemperatur werden 48,17 g (0,1 Mol) 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon in Portionen zugefügt. Danach wird die Reaktionsmischung 2 Stunden bei 70 °C gerührt, abgekühlt, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Toluol gewaschen, getrocknet und aus 2-Propanol umkristallisiert. Man erhält hellbeige Kristalle vom Schmp. 92-95 °C.

In analoger Weise, wie in Beispiel 32 beschrieben, erhält man:

Beispiel Nr.

20 33 1-Benzyl-2-brommethyl-5-butoxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, Sirupartig, roh weiterverarbeitet;
 34 1-Benzyl-2-brommethyl-5-decyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, Sirupartig, roh weiterverarbeitet;
 35 1-Benzyl-2-brommethyl-5-tetradecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, Schmp. 135-137 °C, mit Aceton verrührt;
 36 1-Benzyl-2-brommethyl-5-eicosanyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, Schmp. 97-100 °C, mit Aceton 25 verrührt;
 37 1-Benzyl-2-brommethyl-5-(9-cis-octadecenoxy)-4(1H)-pyridon . Hydrobromid;
 38 2-Brommethyl-1-(4-methylbenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, Schmp. 106-110 °C aus Toluol;
 39 2-Brommethyl-1-(4-chlorbenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, Schmp. 138-148 °C, 30 mit Toluol verrührt;
 40 2-Brommethyl-1-(4-methoxybenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, Schmp. 94-97 °C aus Toluol;
 41 2-Brommethyl-1-(2-methoxybenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, roh weiterverarbeitet;
 35 42 2-Brommethyl-1-cyclohexylmethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, roh weiterverarbeitet;
 43 2-Brommethyl-1-(4-dimethylaminobenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, roh weiterverarbeitet;
 44 2-Brommethyl-5-octadecyloxy-1-propyl-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, Schmp. 85-87 °C aus Aceton;
 40 45 2-Brommethyl-1-methyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, Schmp. 147-148 °C aus Aceton;
 46 2-Brommethyl-5-octadecyloxy-1-phenyl-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, Schmp. 136-140 °C aus 2-Propanol;
 47 1-(4-Benzylxyloxybenzyl)-2-brommethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, roh weiterverarbeitet;
 45 48 1-(4-Benzylxyloxyphenyl)-2-brommethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid, roh weiterverarbeitet;

50 Beispiel 49

1-Benzyl-2-brommethyl-5-(2-octyldecyloxy)-4(1H)-pyridon • Hydrobromid

55 Zur Lösung von 1,3 g (5 mMol) Triphenylphosphin in 10 ml Dichlormethan wird unter Rühren bei Raumtemperatur die Lösung von 0,25 ml (5 mMol) Brom in 2,5 ml Dichlormethan zugetropft. Nach weiteren 20 Minuten Rühren wird die Lösung von 2,4 g (5 mMol) 2-Hydroxymethyl-5-(2-octyldecyloxy)-4-pyranon in 10 ml Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem

Abkühlen wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Ether verrührt, das gebildete Kristallisat abfiltriert, getrocknet und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

In analoger Weise, wie in Beispiel 49 beschrieben, erhält man:

Beispiel Nr.

of surveying poles would clearly understand that the claimed survey pole can be used for land

different surface properties without removal of the point." Thus, one of ordinary skill in the art 15

"whereby the surveying pole is capable of selective configuration for use in terrain having

Claim 35 recites, in pertinent part, a surveying pole having an negativeable shoe and point
 20 Zur Lösung von 2.5 g (25 mMol) 3-Dimethylamino-1-propylamin in 30 ml 2-Propanol werden unter
 Rühren bei Raumtemperatur 3.1 g (5 mMol) 1-Benzyl-2-brommethyl-5-octadecen-3-one (100%
 bromid in Portionen eingetragen. Das erhaltene Gemisch wird 1,5 Stunden bei 60 °C gerührt, abgekühlt, im
 ordinary ¹ ² ³ ⁴ ⁵ ⁶ ⁷ ⁸ ⁹ ¹⁰ ¹¹ ¹² ¹³ ¹⁴ ¹⁵ ¹⁶ ¹⁷ ¹⁸ ¹⁹ ²⁰ ²¹ ²² ²³ ²⁴ ²⁵ ²⁶ ²⁷ ²⁸ ²⁹ ³⁰ ³¹ ³² ³³ ³⁴ ³⁵ ³⁶ ³⁷ ³⁸ ³⁹ ⁴⁰ ⁴¹ ⁴² ⁴³ ⁴⁴ ⁴⁵ ⁴⁶ ⁴⁷ ⁴⁸ ⁴⁹ ⁵⁰ ⁵¹ ⁵² ⁵³ ⁵⁴ ⁵⁵ ⁵⁶ ⁵⁷ ⁵⁸ ⁵⁹ ⁶⁰ ⁶¹ ⁶² ⁶³ ⁶⁴ ⁶⁵ ⁶⁶ ⁶⁷ ⁶⁸ ⁶⁹ ⁷⁰ ⁷¹ ⁷² ⁷³ ⁷⁴ ⁷⁵ ⁷⁶ ⁷⁷ ⁷⁸ ⁷⁹ ⁸⁰ ⁸¹ ⁸² ⁸³ ⁸⁴ ⁸⁵ ⁸⁶ ⁸⁷ ⁸⁸ ⁸⁹ ⁹⁰ ⁹¹ ⁹² ⁹³ ⁹⁴ ⁹⁵ ⁹⁶ ⁹⁷ ⁹⁸ ⁹⁹ ¹⁰⁰ ¹⁰¹ ¹⁰² ¹⁰³ ¹⁰⁴ ¹⁰⁵ ¹⁰⁶ ¹⁰⁷ ¹⁰⁸ ¹⁰⁹ ¹¹⁰ ¹¹¹ ¹¹² ¹¹³ ¹¹⁴ ¹¹⁵ ¹¹⁶ ¹¹⁷ ¹¹⁸ ¹¹⁹ ¹²⁰ ¹²¹ ¹²² ¹²³ ¹²⁴ ¹²⁵ ¹²⁶ ¹²⁷ ¹²⁸ ¹²⁹ ¹³⁰ ¹³¹ ¹³² ¹³³ ¹³⁴ ¹³⁵ ¹³⁶ ¹³⁷ ¹³⁸ ¹³⁹ ¹⁴⁰ ¹⁴¹ ¹⁴² ¹⁴³ ¹⁴⁴ ¹⁴⁵ ¹⁴⁶ ¹⁴⁷ ¹⁴⁸ ¹⁴⁹ ¹⁵⁰ ¹⁵¹ ¹⁵² ¹⁵³ ¹⁵⁴ ¹⁵⁵ ¹⁵⁶ ¹⁵⁷ ¹⁵⁸ ¹⁵⁹ ¹⁶⁰ ¹⁶¹ ¹⁶² ¹⁶³ ¹⁶⁴ ¹⁶⁵ ¹⁶⁶ ¹⁶⁷ ¹⁶⁸ ¹⁶⁹ ¹⁷⁰ ¹⁷¹ ¹⁷² ¹⁷³ ¹⁷⁴ ¹⁷⁵ ¹⁷⁶ ¹⁷⁷ ¹⁷⁸ ¹⁷⁹ ¹⁸⁰ ¹⁸¹ ¹⁸² ¹⁸³ ¹⁸⁴ ¹⁸⁵ ¹⁸⁶ ¹⁸⁷ ¹⁸⁸ ¹⁸⁹ ¹⁹⁰ ¹⁹¹ ¹⁹² ¹⁹³ ¹⁹⁴ ¹⁹⁵ ¹⁹⁶ ¹⁹⁷ ¹⁹⁸ ¹⁹⁹ ²⁰⁰ ²⁰¹ ²⁰² ²⁰³ ²⁰⁴ ²⁰⁵ ²⁰⁶ ²⁰⁷ ²⁰⁸ ²⁰⁹ ²¹⁰ ²¹¹ ²¹² ²¹³ ²¹⁴ ²¹⁵ ²¹⁶ ²¹⁷ ²¹⁸ ²¹⁹ ²²⁰ ²²¹ ²²² ²²³ ²²⁴ ²²⁵ ²²⁶ ²²⁷ ²²⁸ ²²⁹ ²³⁰ ²³¹ ²³² ²³³ ²³⁴ ²³⁵ ²³⁶ ²³⁷ ²³⁸ ²³⁹ ²⁴⁰ ²⁴¹ ²⁴² ²⁴³ ²⁴⁴ ²⁴⁵ ²⁴⁶ ²⁴⁷ ²⁴⁸ ²⁴⁹ ²⁵⁰ ²⁵¹ ²⁵² ²⁵³ ²⁵⁴ ²⁵⁵ ²⁵⁶ ²⁵⁷ ²⁵⁸ ²⁵⁹ ²⁶⁰ ²⁶¹ ²⁶² ²⁶³ ²⁶⁴ ²⁶⁵ ²⁶⁶ ²⁶⁷ ²⁶⁸ ²⁶⁹ ²⁷⁰ ²⁷¹ ²⁷² ²⁷³ ²⁷⁴ ²⁷⁵ ²⁷⁶ ²⁷⁷ ²⁷⁸ ²⁷⁹ ²⁸⁰ ²⁸¹ ²⁸² ²⁸³ ²⁸⁴ ²⁸⁵ ²⁸⁶ ²⁸⁷ ²⁸⁸ ²⁸⁹ ²⁹⁰ ²⁹¹ ²⁹² ²⁹³ ²⁹⁴ ²⁹⁵ ²⁹⁶ ²⁹⁷ ²⁹⁸ ²⁹⁹ ³⁰⁰ ³⁰¹ ³⁰² ³⁰³ ³⁰⁴ ³⁰⁵ ³⁰⁶ ³⁰⁷ ³⁰⁸ ³⁰⁹ ³¹⁰ ³¹¹ ³¹² ³¹³ ³¹⁴ ³¹⁵ ³¹⁶ ³¹⁷ ³¹⁸ ³¹⁹ ³²⁰ ³²¹ ³²² ³²³ ³²⁴ ³²⁵ ³²⁶ ³²⁷ ³²⁸ ³²⁹ ³³⁰ ³³¹ ³³² ³³³ ³³⁴ ³³⁵ ³³⁶ ³³⁷ ³³⁸ ³³⁹ ³⁴⁰ ³⁴¹ ³⁴² ³⁴³ ³⁴⁴ ³⁴⁵ ³⁴⁶ ³⁴⁷ ³⁴⁸ ³⁴⁹ ³⁵⁰ ³⁵¹ ³⁵² ³⁵³ ³⁵⁴ ³⁵⁵ ³⁵⁶ ³⁵⁷ ³⁵⁸ ³⁵⁹ ³⁶⁰ ³⁶¹ ³⁶² ³⁶³ ³⁶⁴ ³⁶⁵ ³⁶⁶ ³⁶⁷ ³⁶⁸ ³⁶⁹ ³⁷⁰ ³⁷¹ ³⁷² ³⁷³ ³⁷⁴ ³⁷⁵ ³⁷⁶ ³⁷⁷ ³⁷⁸ ³⁷⁹ ³⁸⁰ ³⁸¹ ³⁸² ³⁸³ ³⁸⁴ ³⁸⁵ ³⁸⁶ ³⁸⁷ ³⁸⁸ ³⁸⁹ ³⁹⁰ ³⁹¹ ³⁹² ³⁹³ ³⁹⁴ ³⁹⁵ ³⁹⁶ ³⁹⁷ ³⁹⁸ ³⁹⁹ ⁴⁰⁰ ⁴⁰¹ ⁴⁰² ⁴⁰³ ⁴⁰⁴ ⁴⁰⁵ ⁴⁰⁶ ⁴⁰⁷ ⁴⁰⁸ ⁴⁰⁹ ⁴¹⁰ ⁴¹¹ ⁴¹² ⁴¹³ ⁴¹⁴ ⁴¹⁵ ⁴¹⁶ ⁴¹⁷ ⁴¹⁸ ⁴¹⁹ ⁴²⁰ ⁴²¹ ⁴²² ⁴²³ ⁴²⁴ ⁴²⁵ ⁴²⁶ ⁴²⁷ ⁴²⁸ ⁴²⁹ ⁴³⁰ ⁴³¹ ⁴³² ⁴³³ ⁴³⁴ ⁴³⁵ ⁴³⁶ ⁴³⁷ ⁴³⁸ ⁴³⁹ ⁴⁴⁰ ⁴⁴¹ ⁴⁴² ⁴⁴³ ⁴⁴⁴ ⁴⁴⁵ ⁴⁴⁶ ⁴⁴⁷ ⁴⁴⁸ ⁴⁴⁹ ⁴⁵⁰ ⁴⁵¹ ⁴⁵² ⁴⁵³ ⁴⁵⁴ ⁴⁵⁵ ⁴⁵⁶ ⁴⁵⁷ ⁴⁵⁸ ⁴⁵⁹ ⁴⁶⁰ ⁴⁶¹ ⁴⁶² ⁴⁶³ ⁴⁶⁴ ⁴⁶⁵ ⁴⁶⁶ ⁴⁶⁷ ⁴⁶⁸ ⁴⁶⁹ ⁴⁷⁰ ⁴⁷¹ ⁴⁷² ⁴⁷³ ⁴⁷⁴ ⁴⁷⁵ ⁴⁷⁶ ⁴⁷⁷ ⁴⁷⁸ ⁴⁷⁹ ⁴⁸⁰ ⁴⁸¹ ⁴⁸² ⁴⁸³ ⁴⁸⁴ ⁴⁸⁵ ⁴⁸⁶ ⁴⁸⁷ ⁴⁸⁸ ⁴⁸⁹ ⁴⁹⁰ ⁴⁹¹ ⁴⁹² ⁴⁹³ ⁴⁹⁴ ⁴⁹⁵ ⁴⁹⁶ ⁴⁹⁷ ⁴⁹⁸ ⁴⁹⁹ ⁵⁰⁰ ⁵⁰¹ ⁵⁰² ⁵⁰³ ⁵⁰⁴ ⁵⁰⁵ ⁵⁰⁶ ⁵⁰⁷ ⁵⁰⁸ ⁵⁰⁹ ⁵¹⁰ ⁵¹¹ ⁵¹² ⁵¹³ ⁵¹⁴ ⁵¹⁵ ⁵¹⁶ ⁵¹⁷ ⁵¹⁸ ⁵¹⁹ ⁵²⁰ ⁵²¹ ⁵²² ⁵²³ ⁵²⁴ ⁵²⁵ ⁵²⁶ ⁵²⁷ ⁵²⁸ ⁵²⁹ ⁵³⁰ ⁵³¹ ⁵³² ⁵³³ ⁵³⁴ ⁵³⁵ ⁵³⁶ ⁵³⁷ ⁵³⁸ ⁵³⁹ ⁵⁴⁰ ⁵⁴¹ ⁵⁴² ⁵⁴³ ⁵⁴⁴ ⁵⁴⁵ ⁵⁴⁶ ⁵⁴⁷ ⁵⁴⁸ ⁵⁴⁹ ⁵⁵⁰ ⁵⁵¹ ⁵⁵² ⁵⁵³ ⁵⁵⁴ ⁵⁵⁵ ⁵⁵⁶ ⁵⁵⁷ ⁵⁵⁸ ⁵⁵⁹ ⁵⁶⁰ ⁵⁶¹ ⁵⁶² ⁵⁶³ ⁵⁶⁴ ⁵⁶⁵ ⁵⁶⁶ ⁵⁶⁷ ⁵⁶⁸ ⁵⁶⁹ ⁵⁷⁰ ⁵⁷¹ ⁵⁷² ⁵⁷³ ⁵⁷⁴ ⁵⁷⁵ ⁵⁷⁶ ⁵⁷⁷ ⁵⁷⁸ ⁵⁷⁹ ⁵⁸⁰ ⁵⁸¹ ⁵⁸² ⁵⁸³ ⁵⁸⁴ ⁵⁸⁵ ⁵⁸⁶ ⁵⁸⁷ ⁵⁸⁸ ⁵⁸⁹ ⁵⁹⁰ ⁵⁹¹ ⁵⁹² ⁵⁹³ ⁵⁹⁴ ⁵⁹⁵ ⁵⁹⁶ ⁵⁹⁷ ⁵⁹⁸ ⁵⁹⁹ ⁶⁰⁰ ⁶⁰¹ ⁶⁰² ⁶⁰³ ⁶⁰⁴ ⁶⁰⁵ ⁶⁰⁶ ⁶⁰⁷ ⁶⁰⁸ ⁶⁰⁹ ⁶¹⁰ ⁶¹¹ ⁶¹² ⁶¹³ ⁶¹⁴ ⁶¹⁵ ⁶¹⁶ ⁶¹⁷ ⁶¹⁸ ⁶¹⁹ ⁶²⁰ ⁶²¹ ⁶²² ⁶²³ ⁶²⁴ ⁶²⁵ ⁶²⁶ ⁶²⁷ ⁶²⁸ ⁶²⁹ ⁶³⁰ ⁶³¹ ⁶³² ⁶³³ ⁶³⁴ ⁶³⁵ ⁶³⁶ ⁶³⁷ ⁶³⁸ ⁶³⁹ ⁶⁴⁰ ⁶⁴¹ ⁶⁴² ⁶⁴³ ⁶⁴⁴ ⁶⁴⁵ ⁶⁴⁶ ⁶⁴⁷ ⁶⁴⁸ ⁶⁴⁹ ⁶⁵⁰ ⁶⁵¹ ⁶⁵² ⁶⁵³ ⁶⁵⁴ ⁶⁵⁵ ⁶⁵⁶ ⁶⁵⁷ ⁶⁵⁸ ⁶⁵⁹ ⁶⁶⁰ ⁶⁶¹ ⁶⁶² ⁶⁶³ ⁶⁶⁴ ⁶⁶⁵ ⁶⁶⁶ ⁶⁶⁷ ⁶⁶⁸ ⁶⁶⁹ ⁶⁷⁰ ⁶⁷¹ ⁶⁷² ⁶⁷³ ⁶⁷⁴ ⁶⁷⁵ ⁶⁷⁶ ⁶⁷⁷ ⁶⁷⁸ ⁶⁷⁹ ⁶⁸⁰ ⁶⁸¹ ⁶⁸² ⁶⁸³ ⁶⁸⁴ ⁶⁸⁵ ⁶⁸⁶ ⁶⁸⁷ ⁶⁸⁸ ⁶⁸⁹ ⁶⁹⁰ ⁶⁹¹ ⁶⁹² ⁶⁹³ ⁶⁹⁴ ⁶⁹⁵ ⁶⁹⁶ ⁶⁹⁷ ⁶⁹⁸ ⁶⁹⁹ ⁷⁰⁰ ⁷⁰¹ ⁷⁰² ⁷⁰³ ⁷⁰⁴ ⁷⁰⁵ ⁷⁰⁶ ⁷⁰⁷ ⁷⁰⁸ ⁷⁰⁹ ⁷¹⁰ ⁷¹¹ ⁷¹² ⁷¹³ ⁷¹⁴ ⁷¹⁵ ⁷¹⁶ ⁷¹⁷ ⁷¹⁸ ⁷¹⁹ ⁷²⁰ ⁷²¹ ⁷²² ⁷²³ ⁷²⁴ ⁷²⁵ ⁷²⁶ ⁷²⁷ ⁷²⁸ ⁷²⁹ ⁷³⁰ ⁷³¹ ⁷³² ⁷³³ ⁷³⁴ ⁷³⁵ ⁷³⁶ ⁷³⁷ ⁷³⁸ ⁷³⁹ ⁷⁴⁰ ⁷⁴¹ ⁷⁴² ⁷⁴³ ⁷⁴⁴ ⁷⁴⁵ ⁷⁴⁶ ⁷⁴⁷ ⁷⁴⁸ ⁷⁴⁹ ⁷⁵⁰ ⁷⁵¹ ⁷⁵² ⁷⁵³ ⁷⁵⁴ ⁷⁵⁵ ⁷⁵⁶ ⁷⁵⁷ ⁷⁵⁸ ⁷⁵⁹ ⁷⁶⁰ ⁷⁶¹ ⁷⁶² ⁷⁶³ ⁷⁶⁴ ⁷⁶⁵ ⁷⁶⁶ ⁷⁶⁷ ⁷⁶⁸ ⁷⁶⁹ ⁷⁷⁰ ⁷⁷¹ ⁷⁷² ⁷⁷³ ⁷⁷⁴ ⁷⁷⁵ ⁷⁷⁶ ⁷⁷⁷ ⁷⁷⁸ ⁷⁷⁹ ⁷⁸⁰ ⁷⁸¹ ⁷⁸² ⁷⁸³ ⁷⁸⁴ ⁷⁸⁵ ⁷⁸⁶ ⁷⁸⁷ ⁷⁸⁸ ⁷⁸⁹ ⁷⁹⁰ ⁷⁹¹ ⁷⁹² ⁷⁹³ ⁷⁹⁴ ⁷⁹⁵ ⁷⁹⁶ ⁷⁹⁷ ⁷⁹⁸ ⁷⁹⁹ ⁸⁰⁰ ⁸⁰¹ ⁸⁰² ⁸⁰³ ⁸⁰⁴ ⁸⁰⁵ ⁸⁰⁶ ⁸⁰⁷ ⁸⁰⁸ ⁸⁰⁹ ⁸¹⁰ ⁸¹¹ ⁸¹² ⁸¹³ ⁸¹⁴ ⁸¹⁵ ⁸¹⁶ ⁸¹⁷ ⁸¹⁸ ⁸¹⁹ ⁸²⁰ ⁸²¹ ⁸²² ⁸²³ ⁸²⁴ ⁸²⁵ ⁸²⁶ ⁸²⁷ ⁸²⁸ ⁸²⁹ ⁸³⁰ ⁸³¹ ⁸³² ⁸³³ ⁸³⁴ ⁸³⁵ ⁸³⁶ ⁸³⁷ ⁸³⁸ ⁸³⁹ ⁸⁴⁰ ⁸⁴¹ ⁸⁴² ⁸⁴³ ⁸⁴⁴ ⁸⁴⁵ ⁸⁴⁶ ⁸⁴⁷ ⁸⁴⁸ ⁸⁴⁹ ⁸⁵⁰ ⁸⁵¹ ⁸⁵² ⁸⁵³ ⁸⁵⁴ ⁸⁵⁵ ⁸⁵⁶ ⁸⁵⁷ ⁸⁵⁸ ⁸⁵⁹ ⁸⁶⁰ ⁸⁶¹ ⁸⁶² ⁸⁶³ ⁸⁶⁴ ⁸⁶⁵ ⁸⁶⁶ ⁸⁶⁷ ⁸⁶⁸ ⁸⁶⁹ ⁸⁷⁰ ⁸⁷¹ ⁸⁷² ⁸⁷³ ⁸⁷⁴ ⁸⁷⁵ ⁸⁷⁶ ⁸⁷⁷ ⁸⁷⁸ ⁸⁷⁹ ⁸⁸⁰ ⁸⁸¹ ⁸⁸² ⁸⁸³ ⁸⁸⁴ ⁸⁸⁵ ⁸⁸⁶ ⁸⁸⁷ ⁸⁸⁸ ⁸⁸⁹ ⁸⁸¹⁰ ⁸⁸¹¹ ⁸⁸¹² ⁸⁸¹³ ⁸⁸¹⁴ ⁸⁸¹⁵ ⁸⁸¹⁶ ⁸⁸¹⁷ ⁸⁸¹⁸ ⁸⁸¹⁹ ⁸⁸²⁰ ⁸⁸²¹ ⁸⁸²² ⁸⁸²³ ⁸⁸²⁴ ⁸⁸²⁵ ⁸⁸²⁶ ⁸⁸²⁷ ⁸⁸²⁸ ⁸⁸²⁹ ⁸⁸³⁰ ⁸⁸³¹ ⁸⁸³² ⁸⁸³³ ⁸⁸³⁴ ⁸⁸³⁵ ⁸⁸³⁶ ⁸⁸³⁷ ⁸⁸³⁸ ⁸⁸³⁹ ⁸⁸⁴⁰ ⁸⁸⁴¹ ⁸⁸⁴² ⁸⁸⁴³ ⁸⁸⁴⁴ ⁸⁸⁴⁵ ⁸⁸⁴⁶ ⁸⁸⁴⁷ ⁸⁸⁴⁸ ⁸⁸⁴⁹ ⁸⁸⁵⁰ ⁸⁸⁵¹ ⁸⁸⁵² ⁸⁸⁵³ ⁸⁸⁵⁴ ⁸⁸⁵⁵ ⁸⁸⁵⁶ ⁸⁸⁵⁷ ⁸⁸⁵⁸ ⁸⁸⁵⁹ ⁸⁸⁶⁰ ⁸⁸⁶¹ ⁸⁸⁶² ⁸⁸⁶³ ⁸⁸⁶⁴ ⁸⁸⁶⁵ ⁸⁸⁶⁶ ⁸⁸⁶⁷ ⁸⁸⁶⁸ ⁸⁸⁶⁹ ⁸⁸⁷⁰ ⁸⁸⁷¹ ⁸⁸⁷² ⁸⁸⁷³ ⁸⁸⁷⁴ ⁸⁸⁷⁵ ⁸⁸⁷⁶ ⁸⁸⁷⁷ ⁸⁸⁷⁸ ⁸⁸⁷⁹ ⁸⁸⁸⁰ ⁸⁸⁸¹ ⁸⁸⁸² ⁸⁸⁸³ ⁸⁸⁸⁴ ⁸⁸⁸⁵ ⁸⁸⁸⁶ ⁸⁸⁸⁷ ⁸⁸⁸⁸ ⁸⁸⁸⁹ ⁸⁸⁸¹⁰ ⁸⁸⁸¹¹ ⁸⁸⁸¹² ⁸⁸⁸¹³ ⁸⁸⁸¹⁴ ⁸⁸⁸¹⁵ ⁸⁸⁸¹⁶ ⁸⁸⁸¹⁷ ⁸⁸⁸¹⁸ ⁸⁸⁸¹⁹ ⁸⁸⁸²⁰ ⁸⁸⁸²¹ ⁸⁸⁸²² ⁸⁸⁸²³ ⁸⁸⁸²⁴ ⁸⁸⁸²⁵ ⁸⁸⁸²⁶ ⁸⁸⁸²⁷ ⁸⁸⁸²⁸ ⁸⁸⁸²⁹ ⁸⁸⁸³⁰ ⁸⁸⁸³¹ ⁸⁸⁸³² ⁸⁸⁸³³ ⁸⁸⁸³⁴ ⁸⁸⁸³⁵ ⁸⁸⁸³⁶ ⁸⁸⁸³⁷ ⁸⁸⁸³⁸ ⁸⁸⁸³⁹ ⁸⁸⁸⁴⁰ ⁸⁸⁸⁴¹ ⁸⁸⁸⁴² ⁸⁸⁸⁴³ ⁸⁸⁸⁴⁴ ⁸⁸⁸⁴⁵ ⁸⁸⁸⁴⁶ ⁸⁸⁸⁴⁷ ⁸⁸⁸⁴⁸ ⁸⁸⁸⁴⁹ ⁸⁸⁸⁵⁰ ⁸⁸⁸⁵¹ ⁸⁸⁸⁵² ⁸⁸⁸⁵³ ⁸⁸⁸⁵⁴ ⁸⁸⁸⁵⁵ ⁸⁸⁸⁵⁶ ⁸⁸⁸⁵⁷ ⁸⁸⁸⁵⁸ ⁸⁸⁸⁵⁹ ⁸⁸⁸⁶⁰ ⁸⁸⁸⁶¹ ⁸⁸⁸⁶² ⁸⁸⁸⁶³ ⁸⁸⁸⁶⁴ ⁸⁸⁸⁶⁵ ⁸⁸⁸⁶⁶ ⁸⁸⁸⁶⁷ ⁸⁸⁸⁶⁸ ⁸⁸⁸⁶⁹ ⁸⁸⁸⁷⁰ ⁸⁸⁸⁷¹ ⁸⁸⁸⁷² ⁸⁸⁸⁷³ ⁸⁸⁸⁷⁴ ⁸⁸⁸⁷⁵ ⁸⁸⁸⁷⁶ ⁸⁸⁸⁷⁷ ⁸⁸⁸⁷⁸ ⁸⁸⁸⁷⁹ ⁸⁸⁸⁸⁰ ⁸⁸⁸⁸¹ ⁸⁸⁸⁸² ⁸⁸⁸⁸³ ⁸⁸⁸⁸⁴ ⁸⁸⁸⁸⁵ ⁸⁸⁸⁸⁶ ⁸⁸⁸⁸⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸ ⁸⁸⁸⁸⁹ ⁸⁸⁸⁸¹⁰ ⁸⁸⁸⁸¹¹ ⁸⁸⁸⁸¹² ⁸⁸⁸⁸¹³ ⁸⁸⁸⁸¹⁴ ⁸⁸⁸⁸¹⁵ ⁸⁸⁸⁸¹⁶ ⁸⁸⁸⁸¹⁷ ⁸⁸⁸⁸¹⁸ ⁸⁸⁸⁸¹⁹ ⁸⁸⁸⁸²⁰ ⁸⁸⁸⁸²¹ ⁸⁸⁸⁸²² ⁸⁸⁸⁸²³ ⁸⁸⁸⁸²⁴ ⁸⁸⁸⁸²⁵ ⁸⁸⁸⁸²⁶ ⁸⁸⁸⁸²⁷ ⁸⁸⁸⁸²⁸ ⁸⁸⁸⁸²⁹ ⁸⁸⁸⁸³⁰ ⁸⁸⁸⁸³¹ ⁸⁸⁸⁸³² ⁸⁸⁸⁸³³ ⁸⁸⁸⁸³⁴ ⁸⁸⁸⁸³⁵ ⁸⁸⁸⁸³⁶ ⁸⁸⁸⁸³⁷ ⁸⁸⁸⁸³⁸ ⁸⁸⁸⁸³⁹ ⁸⁸⁸⁸⁴⁰ ⁸⁸⁸⁸⁴¹ ⁸⁸⁸⁸⁴² ⁸⁸⁸⁸⁴³ ⁸⁸⁸⁸⁴⁴ ⁸⁸⁸⁸⁴⁵ ⁸⁸⁸⁸⁴⁶ ⁸⁸⁸⁸⁴⁷ ⁸⁸⁸⁸⁴⁸ ⁸⁸⁸⁸⁴⁹ ⁸⁸⁸⁸⁵⁰ ⁸⁸⁸⁸⁵¹ ⁸⁸⁸⁸⁵² ⁸⁸⁸⁸⁵³ ⁸⁸⁸⁸⁵⁴ ⁸⁸⁸⁸⁵⁵ ⁸⁸⁸⁸⁵⁶ ⁸⁸⁸⁸⁵⁷ ⁸⁸⁸⁸⁵⁸ ⁸⁸⁸⁸⁵⁹ ⁸⁸⁸⁸⁶⁰ ⁸⁸⁸⁸⁶¹ ⁸⁸⁸⁸⁶² ⁸⁸⁸⁸⁶³ ⁸⁸⁸⁸⁶⁴ ⁸⁸⁸⁸⁶⁵ ⁸⁸⁸⁸⁶⁶ ⁸⁸⁸⁸⁶⁷ ⁸⁸⁸⁸⁶⁸ ⁸⁸⁸⁸⁶⁹ ⁸⁸⁸⁸⁷⁰ ⁸⁸⁸⁸⁷¹ ⁸⁸⁸⁸⁷² ⁸⁸⁸⁸⁷³ ⁸⁸⁸⁸⁷⁴ ⁸⁸⁸⁸⁷⁵ ⁸⁸⁸⁸⁷⁶ ⁸⁸⁸⁸⁷⁷ ⁸⁸⁸⁸⁷⁸ ⁸⁸⁸⁸⁷⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸¹ ⁸⁸⁸⁸⁸² ⁸⁸⁸⁸⁸³ ⁸⁸⁸⁸⁸⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸¹⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸¹¹ ⁸⁸⁸⁸⁸¹² ⁸⁸⁸⁸⁸¹³ ⁸⁸⁸⁸⁸¹⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸¹⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸¹⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸¹⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸¹⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸¹⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸²⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸²¹ ⁸⁸⁸⁸⁸²² ⁸⁸⁸⁸⁸²³ ⁸⁸⁸⁸⁸²⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸²⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸²⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸²⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸²⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸²⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸³⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸³¹ ⁸⁸⁸⁸⁸³² ⁸⁸⁸⁸⁸³³ ⁸⁸⁸⁸⁸³⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸³⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸³⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸³⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸³⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸³⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸⁴¹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁴² ⁸⁸⁸⁸⁸⁴³ ⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁵⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸⁵¹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁵² ⁸⁸⁸⁸⁸⁵³ ⁸⁸⁸⁸⁸⁵⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸⁵⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸⁵⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸⁵⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸⁵⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸⁵⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁶⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸⁶¹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁶² ⁸⁸⁸⁸⁸⁶³ ⁸⁸⁸⁸⁸⁶⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸⁶⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸⁶⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸⁶⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸⁶⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸⁶⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁷⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸⁷¹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁷² ⁸⁸⁸⁸⁸⁷³ ⁸⁸⁸⁸⁸⁷⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸⁷⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸⁷⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸⁷⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸⁷⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸⁷⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸¹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸² ⁸⁸⁸⁸⁸⁸³ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸¹⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸¹¹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸¹² ⁸⁸⁸⁸⁸⁸¹³ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸¹⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸¹⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸¹⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸¹⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸¹⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸¹⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸²⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸²¹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸²² ⁸⁸⁸⁸⁸⁸²³ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸²⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸²⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸²⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸²⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸²⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸²⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸³⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸³¹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸³² ⁸⁸⁸⁸⁸⁸³³ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸³⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸³⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸³⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸³⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸³⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸³⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁴¹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁴² ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁴³ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁴ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁵ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁶ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁷ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁸ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁴⁹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁵⁰ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁵¹ ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁵² ⁸⁸⁸⁸⁸⁸⁵³ ⁸⁸⁸⁸

recited in the preamble of the presented claims be given patentable weight. *Shanta S. Rathi et al. v. Showa Denpa Co. Ltd.*

the invention being claimed is a surveying pole and thus, gives life and meaning to the subject matter claimed.

an abrasive article." Id. In the present case, the phrase "A surveying instrument" refers to a surveying instrument which is a combination of a surveying telescope and a Dioxalat 1-Benzyl-2-[N-(3-dimethylaminopropyl)amino]methyl-5-tetradecyloxy-4-(H-4-oxypyridon).

only by that phrase that it can be known that subject matter involved in the claim is not considered as 99 1-Benzyl-2-[3-(3-dimethylaminopropyl)amino]methyl-5-oxo-4-oxazolidinyl-1-oxide. Dioxalat, 1-O-

The court went on to state, "those introductory words give life and character to the whole contract."

68 1-Cyclohexylmethyl-2-[N-(3-dimethylaminopropyl)aminomethyl]-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . difumarat, Schmp. 142-145 °C aus Ethanol;

PATENT

CJM 963/ 14

69 1-(4-Chlorbenzyl)-2-[N-(3-dimethylaminopropyl)aminomethyl]-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Difumarat . 1.25 H₂O, Schmp. 121-123 °C aus Ethanol;

70 2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)aminomethyl]-5-octadecyloxy-1-phenyl-4(1H)-pyridon, Schmp. 50-52 °C aus Diisopropylether;

5 71 1-Benzyl-2-[N-(3-N-benzyl-N-methylaminopropyl)aminomethyl]-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Difumarat, Schmp. 140-142 °C aus Ethanol;

72 2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)aminomethyl]-1-(4-methoxybenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Trihydrochlorid . H₂O, Schmp. 140-145 °C aus 2-Butanon/2-Propanol;

73 1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Oxalat . 1/2 H₂O, Schmp. 138-139 °C aus 2-Propanol;

74 2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)aminomethyl]-1-(2-methoxybenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Difumarat, Schmp. 108-112 °C aus 2-Propanol;

75 1-Benzyl-2-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon, Schmp. 59-61 °C aus Ligroin;

15 76 2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)aminomethyl]-1-(4-methylbenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Trihydrochlorid . 1/2 H₂O, Schmp. 141-148 °C aus Ethylacetat/2-Propanol;

77 2-[N-(4-Aminobutyl)aminomethyl]-1-benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Trihydrochlorid, Schmp. 179-183 °C aus Ether Ethylacetat;

78 1-Benzyl-2-[N-(3-dimethylaminopropyl)aminomethyl]-5-(9-cis-octadecenoxy)-4(1H)-pyridon . Trihydrochlorid . 1/2 H₂O, Schmp. 181-185 °C aus Ethylacetat;

79 1-(4-Benzylxyloxyphenyl)-2-[N-(3-dimethylaminopropyl)aminomethyl]-5-octadecyloxy)-4(1H)-pyridon, Schmp. 43-47 °C;

80 1-(4-Benzylxyloxybenzyl)-2-[N-(3-dimethylaminopropyl)aminomethyl]-5-octadecyloxy)-4(1H)-pyridon . Difumarat . 2,5 H₂O, Schmp. 103-109 °C aus 2-Propanol/Ethylacetat;

25 81 1-Benzyl-2-[N-(3-dimethylaminopropyl)aminomethyl]-5-(2-octyldecyloxy)-4(1H)-pyridon . Trihydrochlorid . 3/4 H₂O, Schmp. 168-172 °C aus Methylethylketon/2-Propanol;

82 5-(2-Adamantylethoxy)-1-benzyl-2-[N-(3-dimethylaminopropyl)aminomethyl]-4(1H)-pyridon, gelbes Öl, MS (m/l) 477 M⁺;

83 (±)-1-Benzyl-5-octadecyloxy)-2-[N-[3-(1-phenylethyl)aminopropyl]aminomethyl]-4(1H)-pyridon . Trihydrochlorid, Schmp. 125-127 °C mit Toluol verröhrt;

Beispiel 84

35 2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)aminomethyl]-1-(4-hydroxybenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Dihydrochlorid . 2 H₂O

Eine Lösung von 1,0 g (1,5 mMol) 1-(4-Benzylxyloxybenzyl)-2-[N-(3-dimethylaminopropyl)aminomethyl]-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon in 30 ml absolutem Ethanol wird mit 0,25 g Palladium auf Kohle (10%ig, Oxidform) versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Filtration vom Katalysator wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan mit 3-6% Methanol mit NH₃-Gas gesättigt säulenchromatographiert. Das so erhaltene Reaktionsprodukt (wachsartige Substanz mit dem R_f = 0,55, Kieselgel, Dichlormethan/Methanol mit NH₃ gesättigt 4:1) wird mit HCl-Gas-gesättigtem Methanol zur Salzbildung versetzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus 2-Propanol/Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 153-156 °C.

In analoger Weise, wie in Beispiel 84 beschrieben, erhält man:

Beispiel Nr.

85 2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)aminomethyl]-1-(4-hydroxyphenyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Trihydrochlorid . 0,5 H₂O, Schmp. 236-237 °C aus Methanol;

Beispiel 86

55 1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-cyano-4-phenylpiperidin . Dihydrochlorid

Eine Lösung von 2,0 g (9 mMol) 4-Cyano-4-phenylpiperidin . Hydrochlorid in 40 ml Ethanol wird mit 4,8

ml (35 mMol) Triethylamin versetzt. Zu diesem Gemisch werden unter Rühren bei Raumtemperatur 5,0 g (8 mMol) 1-Benzyl-2-brommethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid in Portionen eingetragen. Die Mischung wird 3 Stunden bei 60 °C gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser und Dichlormethan versetzt, verrührt, die organische Phase abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 97:3 säulenchromatographiert. Man erhält ein öliges Produkt. 1,0 g (1,5 mMol) Substanz werden in 30 ml Ethylacetat gelöst und mit HCl-Gas-gesättigtem Ether zur Salzbildung versetzt. Das ausgefallene Salz wird aus Ethylacetat/2-Propanol 6:1 umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 106- 112 °C, wobei der Feststoff etwa 3/4 Mol H₂O pro Mol des genannten Produktes enthält.

10 In analoger Weise, wie in Beispiel 85 beschrieben, erhält man:

Beispiel Nr.

87 1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-methyloxycarbonyl-2-methylpiperazin .
Dihydrochlorid . 3/4 H₂O, Schmp. 111-117 °C aus Ethylacetat/2-Propanol;

88 1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-benzylpiperazin, Schmp. 78-80 °C aus
Diisopropylether;

89 1-Benzyl-2-[N-(3-dimethylaminopropyl)-N-methylaminomethyl]-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Trihydrochlorid, Schmp. 186-189 °C aus 2-Propanol/Ethanol ;

90 1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-diphenylmethyloxypiperazin • 1,5 Oxalat •
H₂O, Schmp. 124-129 °C aus Ethylacetat;

91 1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-phenylpiperazin • Dihydrochlorid • H₂O,
Schmp. 80 °C (sintern) aus Ethylacetat/Methanol;

92 1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-(2-pyrimidinyl)piperazin, Schmp. 96-97 °C
aus Diisopropylether/2-Propanol;

93 1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-benzylpiperazin • Dioxalat • 1/2 H₂O,
Schmp. 133-136 °C aus Ethanol;

94 1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-(2-phenylethyl)piperazin • Trihydrochlorid
• 1/2 H₂O, Schmp. 161-164 °C aus Ethylacetat/2-Propanol;

95 1-[(1-Benzyl-5-decyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-(2-phenylethyl)piperazin • Dihydrochlorid,
Schmp. 161-164 °C aus Ethylacetat/2-Propanol;

96 1-[(1-Benzyl-5-benzyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-benzylpiperazin • Trihydrochlorid, Schmp.
189-191 °C aus Ethylacetat/2-Propanol;

97 (±)-1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-(1-phenylethyl)piperazin • Trihydrochlorid 3/4 H₂O, Schmp. 167-170 °C aus Acetonitril/2-Propanol;

98 (±)-1-[(5-Octadecyloxy-1-(1-phenylethyl)-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-benzylpiperazin, Schmp. 76-
78 °C aus Diisopropylether;

99 (-)-1-[(5-Octadecyloxy-1-(1-phenylethyl)-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-benzylpiperazin, Schmp. 60-
61 °C aus Diisopropylether, [α]_D = -2,3 ° (C = 2,06 Methanol);

100 (+)-1-[(5-Octadecyloxy-1-(1-phenylethyl)-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-benzylpiperazin, Schmp. 60-
61 °C aus Diisopropylether, [α]_D = +2,4 ° (C = 2,01 Methanol);

40

Beispiel 101

45 1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-aminomethyl-4-phenylpiperidin . Trihydrochlorid

2,7 g (4,1 mMol) 1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-cyano-4-phenylpiperidin werden mit 60 ml NH₃-Gas-gesättigtem Methanol und 1 g Raney Nickel versetzt und bei 60 °C und 60 bar im Autoklaven mit Wasserstoff hydrat. Nach 6 Stunden ist die Reaktion beendet. Nach Abfiltration des Katalysators wird die hellgelbe Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol, mit NH₃ gesättigt, 97:3, säulenchromatographiert. Das so erhaltene Reaktionsprodukt (ölige Substanz mit dem R_f = 0,5; Kieselgel, Dichlormethan/ Methanol mit NH₃ gesätt., 9:1) wird in Ethylacetat gelöst und mit HCl-Gas-gesättigtem Ether zur Salzbildung versetzt. Das ausgefallene Salz wird aus 2-Butanon/2-Propanol 10:1 umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 192-197 °C. Der Feststoff enthält etwa 1,25 Mol Wasser pro Mol des genannten Produktes.

Beispiel 102

(+/-)-1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-2-methylpiperazin . Fumarat

Eine Mischung aus 2 g (3,2 mMol) (+/-)-1-[(1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)methyl]-4-methoxycarbonyl-2-methylpiperazin, 5 ml 33% HBr/Essigsäure und 5 ml Essigsäure wird 2 Stunden im geschlossenen Gefäß gerührt. Nach Abziehen der Hauptmenge des Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand mit Wasser versetzt, mit 2N Natronlauge alkalisiert, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Harz wird zur Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol, mit NH_3 -Gas-gesättigt, 97:3 säulenchromatographiert. Das dabei erhaltene Reaktionsprodukt (ölige Substanz mit dem $R_f = 0,2$; Kieselgel, Dichlormethan/Methanol mit NH_3 -Gas-gesättigt 9:1) wird in 2-Propanol gelöst und mit einer Lösung von Fumarsäure in 2-Propanol versetzt. Nach 24 Stunden Stehen wird die klare Lösung eingedampft und das Salz aus 2-Butanon umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 151-155 °C. Der Feststoff enthält etwa 1 Mol H_2O pro Mol des genannten Produktes.

15

Beispiel 1031-Benzyl-2-(3-dimethylaminopropyloxymethyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Dihydrochlorid

20

7,2 g (15 mMol) 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon werden in 110 ml absol. Dimethylformamid bei 70 °C gelöst und portionsweise mit 0,60 g (20 mMol) Natriumhydrid (80% in Paraffinöl) versetzt. Nach 1,5 Stunden Nachröhren bei 70-80 °C wird eine Lösung von 3,3 g (27,15 mMol) 3-Dimethylaminopropyloxymethylchlorid in 20 ml absol. Dimethylformamid zugetropft. Die Reaktionsmischung lässt man 2 Stunden bei 70 °C röhren. Danach dampft man die Lösung im Vakuum zur Trockene ein und versetzt den Rückstand mit Wasser und Dichlormethan. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/ Methanol mit NH_3 -Gas gesättigt 97:3 säulenchromatographiert. Man erhält eine ölige Substanz. 1,8 g (3,3 mMol) Substanz werden in ein Gemisch aus 30 ml Ethylacetat und 3,5 ml 2-Propanol gelöst und mit HCl-Gas gesättigten Ether zur Salzbildung versetzt. Das ausgefallene Salz wird aus Ethylacetat/ 2-Propanol 3:1 umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 155-159 °C. Der Feststoff enthält etwa 1/4 Mol Wasser pro Mol des genannten Produktes.

In analoger Weise, wie in Beispiel 103 beschrieben, erhält man:

Beispiel Nr.

35 104 2-(3-Dimethylaminopropyloxymethyl)-1-methyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Dihydrochlorid, Schmp. 210-216 °C aus 2-Propanol;
 105 2-(3-Dimethylaminopropyloxymethyl)-5-octadecyloxy-1-propyl-4(1H)-pyridon . Dihydrochlorid . 3/4 H_2O , Schmp. 127-128 °C aus Ethylacetat/2-Propanol;
 106 2-(3-Dimethylaminopropyloxymethyl)-1-(4-methylbenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Dihydrochlorid . 1,5 H_2O , Schmp. 78-84 °C aus Ethylacetat/2-Propanol;
 107 2-(3-Dimethylaminopropyloxymethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Dihydrochlorid . 1,4 H_2O , Schmp. 144-147 °C aus 2-Propanol;
 108 1-Cyclohexylmethyl-2-(3-dimethylaminopropyloxymethyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Oxalat, Schmp. 81-84 °C aus Ethylacetat/2-Propanol;
 45 109 1-(4-Chlorbenzyl)-2-(3-dimethylaminopropyloxymethyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Dihydrochlorid . 2,5 H_2O , Schmp. 70-74 °C aus Ethylacetat/2-Propanol);
 110 2-(3-Dimethylaminopropyloxymethyl)-1-(2-methoxybenzyl)-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . 1,5 Oxalat, Schmp. 89-91 °C aus Ethylacetat/2-Propanol;

50

Beispiel 1113-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]-propionsäurenitril . Hydrochlorid

55

A. 3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]-2-cyanpropionsäure-tert.-butylester

Zur Lösung von 17,0 g (0,15 Mol) Kalium-tert.-butylat in 60 ml absol. Dimethylformamid wird unter Röhren bei Raumtemperatur die Lösung von 21,2 g (0,15 Mol) Cyanessigsäure-tert.-butylester in 15 ml absol. Dimethylformamid getropft. Die klare Lösung wird auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur eine Lösung von 43,4 g (0,07 Mol) 1-Benzyl-2-brommethyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon . Hydrobromid in 150 ml absol. Dimethylformamid in 5 Minuten zugegeben. Nach 1 Stunde Röhren bei 55 °C wird das Reaktionsgemisch zu 1,2 l Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wird zur Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 99:1 säulenchromatographiert (R_f = 0,60; Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1). Man erhält ein gelbes, öliges Produkt.

10

B. 3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]-2-cyanpropionsäure

13,2 g (22 mMol) 3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]- 2-cyan-propionsäure-tert.-butylester werden mit 47 ml 0,5 N Kaliumhydroxid in methanol versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Wasser gelöst und mit 2 N Salzsäure angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält ein fast farbloses Produkt vom Schmp. 122-124 °C, das für die weitere Umsetzung genügend rein ist.

20

C. 3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]-propionsäurenitril . Hydrochlorid

4,1 g (7,4 mMol) 3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]- 2-cyan-propionsäure werden 30 Minuten bei 150 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen erhält man das Produkt als Öl, das für die weitere Umsetzung genügend rein ist. 0,5 g (1 mMol) Substanz werden in Ethylacetat gelöst und mit HCl-Gas gesättigtem Ether zur Salzbildung versetzt. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält ein beiges Produkt vom Schmp. 98-102 °C.

In analoger Weise, wie in Beispiel 111 beschrieben, erhält man:
 Beispiel Nr.:
 112 3-(1-Methyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl)-propionsäurenitril, Schmp. 85-87 °C mit Ether digeriert;

35 Beispiel 113

3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]propylamin • Dihydrochlorid

40 3,7 g (7,3 mMol) 3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]-propionsäurenitril werden mit 40 ml mit NH₃-Gas-gesättigtem Methanol versetzt und bei 60 °C und 60 bar im Autoklaven mit Wasserstoff hydriert. Nach Filtration vom Katalysator wird die Lösung im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol, mit NH₃ gesättigt, 95:5, säulenchromatographiert. So erhält man 2,2 g (59 % d. Th.) ölige Substanz (R_f = 0,1; Kieselgel, Dichlormethan/Methanol mit NH₃ gesättigt 9:1), die mit etherischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt und aus 2-Butanon/2-Propanol 4:1 umkristallisiert wird. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 138-143 °C.

Beispiel 114

3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]propionsäuremethylester

50 3,0 g (6 mMol) 3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]propionsäurenitril werden in 30 ml mit HCl-Gas-gesättigtem Methanol gelöst und 3 Tage bei Raumtemperatur im verschlossenen Gefäß stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Wasser versetzt, mit verd. Natriumhydroxidlösung alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanlösung wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Das erhaltene Wachs wird zweimal aus Diisopropylether umkristalli-

siert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 78-81 °C.

Beispiel 115 und 116

5

3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]propanol und 3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]-propionsäureamid

10 5,0 g (10 mMol) 3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]propionsäurenitril in 30 ml 2-Propanol werden unter Rühren bei Raumtemperatur mit 2,5 g (6,6 mMol) Natriumborhydrid versetzt und das Gemisch 4 Tage bei 80 °C weitergerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit verd. Natriumhydroxidlösung versetzt und 30 Minuten bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol säulenchromatographiert. Durch Elution mit Dichlormethan mit 1-5 % Methanol wird der rohe 3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]propanol erhalten (Rf = 0,30; Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1). Nach Umkristallisation aus Diisopropylether/ 2-Propanol 4:1 erhält man hellbeige Kristalle vom Schmp. 87-89 °C.

15 Durch weitere Elution der Säule mit Dichlormethan mit 6-10% Methanol wird das rohe 3-[1-Benzyl-5-octadecyloxy-4(1H)-pyridon-2-yl]-propionsäureamid erhalten (Rf = 0,40; Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1). Nach Umkristallisation aus 2-Butanon erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 134-136 °C.

Hemmung der Aktivität von Proteinkinase C

25

Zur Klärung des hemmenden Einflusses der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I auf die Calcium- und Phospholipid-abhängige Proteinkinase (PKC) wurde diese Enzymaktivität aus Rattenhirn angereichert. In Anlehnung an in der Literatur beschriebene Reinigungsschritte (J. Biol. Chem. 260, 15718-15722, 1985) wurde bei der aus 2 Schritten bestehenden Reinigung die Eigenschaft des Enzyms ausgenutzt, in Anwesenheit von Calcium an Zellmembranen zu binden und durch Calciumchelatoren (EGTA) wieder abgelöst zu werden. Beim 1. Anreicherungsschritt erfolgte die Bindung der PKC an Membranen des Rattenhirns und im 2. Schritt an sogenannte Insidé-Out-Vesikel von Erythrozyten. Nach Ablösung von den Erythrozyten-Membranen und Umpufferung lag die PKC-Präparation in 10mM HEPES, 1 mM DTT, 0,1% PEG 20000, pH 7,5 vor und konnte unter diesen Bedingungen bei -70 °C für mehrere Monate ohne Aktivitätsverlust gelagert werden.

Die Aktivität des Enzyms wurde über den Einbau von Phosphor-32-markiertem Phosphat in das durch PKC phosphorylierbare Protein Histon H-1 (Sigma Typ III) bestimmt.

Der Test enthält dabei folgende Komponenten:

50 mM HEPES-NaOH (pH 7,5), 5mM MgCl₂, 1 mM DTT, 4 μM freies Ca²⁺, 10 μM ATP, 1 μg 40 Phosphatidylserin, 0,2 μg 1,2-Diolein sowie 40μg Histon H-1 und gegebenenfalls die Testsubstanz.

Der Ansatz wird 4 min bei 30 °C vorinkubiert und die Reaktion dann durch Zusatz von 5 nM PKC gestartet. Nach 5 min Inkubation bei 30 °C wird die Reaktion mit 10% TCA gestoppt und die Proben dann abfiltriert. Der Phosphateinbau wird mittels Cerenkov-Zählung im Scintillationszähler bestimmt. Die in Abwesenheit der Testsubstanz gemessene Kinase-Aktivität wurde jeweils als 100% gesetzt und die 45 Hemmwirkung der Verbindung der allgemeinen Formel I prozentual darauf bezogen (Tabelle I).

Endothelabhängige Relaxation der Gefäßmuskulatur

50 Zur Anwendung kommen Gefäßringe der Kaninchenaorta, die zwischen zwei L-förmigen Haken im Organbad fixiert werden. Die Präparate befinden sich in einer physiologischen Salzlösung (nach Krebs-Henseleit), die von Carbogen durchperlt wird. Die Kontraktionen werden durch 3×10^{-7} mol/l Noradrenalin ausgelöst. Wenn die Spannung ein stabiles Plateau erreicht hat, erfolgt die Zugabe der Testsubstanzen. Die Substanzwirkung wird zuerst in Präparaten mit intaktem Endothel und anschließend, um die Endothelabhängigkeit der gefundenen Effekte zu überprüfen, in Präparaten mit zerstörtem Endothel getestet. Für eine endothelabhängige Relaxation, die durch den vom Endothel stammenden relaxierenden Faktor (EDRF, endothelium-derived relaxing factor) bewirkt wird, gelten die Kriterien: Abwesenheit des Effektes in Präparaten mit zerstörtem Endothel, keine Hemmbarkeit der Relaxation durch Indometazin und Hemmbarkeit durch

NDGA (Nordihydro-guaiaretsäure), Methylenblau und Gossypol. Diese Kriterien werden von den in der Tabelle II angeführten Verbindungen voll erfüllt, so daß gefolgt werden kann, daß die angeführten Verbindungen unerwarteterweise über die Freisetzung des EDRF wirken.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle I

5

10

Beispiel Hemmung der Proteinkinase C

Nr. (IC₅₀; Mol/ml)

15	19	2,4 x 10 ⁻⁶
20	54	1,4 x 10 ⁻⁶
	56	2,9 x 10 ⁻⁶
	57	1,9 x 10 ⁻⁶
25	59	2,9 x 10 ⁻⁶
	60	2,7 x 10 ⁻⁶
	61	2,1 x 10 ⁻⁶
	65	6,5 x 10 ⁻⁶
30	66	2,5 x 10 ⁻⁶
	68	1,9 x 10 ⁻⁶
	69	1,5 x 10 ⁻⁶
35	70	2,2 x 10 ⁻⁶
	71	1,8 x 10 ⁻⁶
	72	3,6 x 10 ⁻⁶
40	73	4,4 x 10 ⁻⁶
	74	2,1 x 10 ⁻⁶
	75	9,5 x 10 ⁻⁶
	76	1,9 x 10 ⁻⁶
45	77	2,3 x 10 ⁻⁶
	78	4,6 x 10 ⁻⁶
	79	2,2 x 10 ⁻⁶
50	80	2,6 x 10 ⁻⁶
	83	2,6 x 10 ⁻⁶
	84	3,4 x 10 ⁻⁶
	85	5,8 x 10 ⁻⁶
55	88	3,0 x 10 ⁻⁶
	89	1,8 x 10 ⁻⁶
	93	5,5 x 10 ⁻⁶
	94	2,4 x 10 ⁻⁶

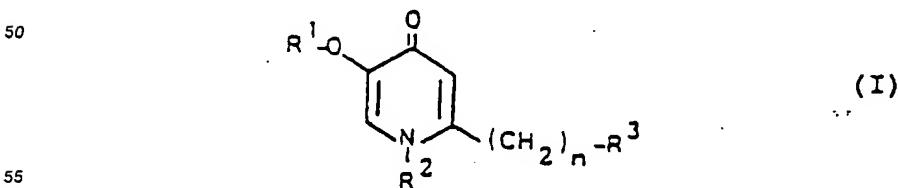
5	95	$4,3 \times 10^{-6}$
	97	$4,4 \times 10^{-6}$
	98	$5,4 \times 10^{-6}$
	99	$5,2 \times 10^{-6}$
10	100	$2,7 \times 10^{-6}$
	101	$1,5 \times 10^{-6}$
	102	$2,0 \times 10^{-6}$
15	103	$4,0 \times 10^{-6}$
	105	$2,0 \times 10^{-6}$
	106	$2,4 \times 10^{-6}$
	107	$2,9 \times 10^{-6}$
20	108	$2,9 \times 10^{-6}$
	109	$2,6 \times 10^{-6}$
	114	$9,0 \times 10^{-6}$
25	116	$9,0 \times 10^{-6}$

Tabelle II

30	Beispiel Nr.	Relaxation der Noradrenalin (3×10^{-7} mol/l) vorkontrahierten Aorta; EC ₅₀ , mol/l	
		Endothel intakt	Endothel entfernt
35	54	$1,5 \times 10^{-5}$	$> 10^{-4}$
	101	2×10^{-5}	$> 10^{-4}$
	69	3×10^{-5}	$> 10^{-4}$
	71	3×10^{-5}	$> 10^{-4}$
	88	$3,4 \times 10^{-5}$	$> 10^{-4}$
40	Acetylcholin	3×10^{-8}	$> 10^{-4}$

45 Ansprüche

1. Alkoxy-4(1H)-pyridon-Derivate der allgemeinen Formel I

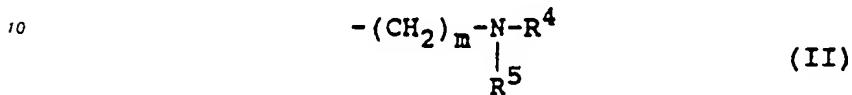


in welcher

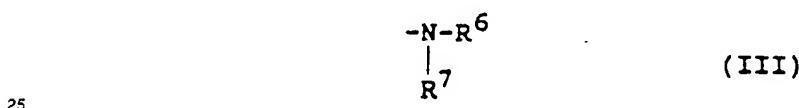
R' eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte, oder ungesättigte Alkyl- oder Adamantylalkylgruppe mit jeweils bis zu 22 Kohlenstoffatomen darstellt,

R² eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylmethylgruppe mit 5 bis 7 C-Atomen im Cycloalkyrring, eine unsubstituierte oder durch

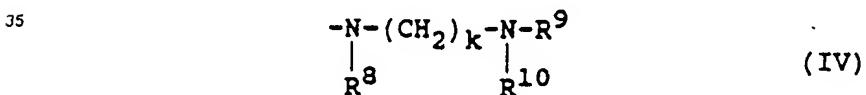
5 Halogen, Hydroxy, Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 5 C-Atomen, Dialkylamino mit bis zu 5 C-Atomen oder Benzyloxy substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen oder eine Aminoalkylgruppe der allgemeinen Formel II darstellt



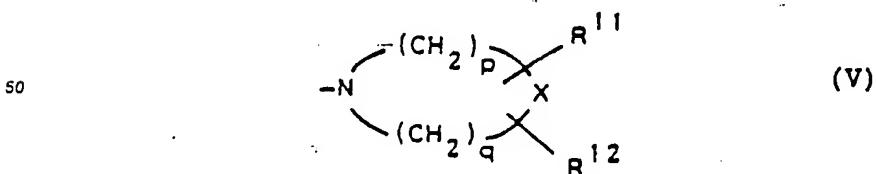
15 worin R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen und m eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeuten,
 n eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, und
 R^3 entweder
 a) ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Cyano-, Carboxamid- oder Alkoxy carbonylgruppe mit bis zu 5 C-
 20 Atomen in der Alkylgruppe bedeutet, oder einen Aminorest der allgemeinen Formel III



bedeutet, worin R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine Alkyl- oder omega-Hydroxyalkylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen, eine unsubstituierte oder durch Halogen, Hydroxy, Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 5 C-Atomen, Dialkylamino mit bis zu 5 C-Atomen oder Benzyloxy substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen bedeuten, oder
 b) einen Aminorest der allgemeinen Formel IV



40 darstellt, in welcher R⁸ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen und R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen, eine unsubstituierte oder durch Halogen, Hydroxy, Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 5 C-Atomen, Dialkylamino mit bis zu 5 C-Atomen oder Benzyloxy substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen bedeuten und k eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet, oder
45 c) einen Heterocyclus der allgemeinen Formel V



55 bedeutet, in welcher R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit bis zu 3 C-Atomen oder eine Phenyl- oder Phenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen bedeuten, X für Sauerstoff, einen Aminorest der allgemeinen Formel VI,

$$-N(R^{13})_2X$$
 (VI)

wobei R¹³ Wasserstoff oder eine Phenyl-, Phenylalkyl- oder Diphenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen, wobei im Phenylring bis zu 3 CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, bedeutet, oder für einen Rest der allgemeinen Formel VII

5



10

steht, worin R¹⁴ Wasserstoff oder eine unsubstituierte oder durch Halogen, Hydroxy, Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 5 C-Atomen, Dialkylamino mit bis zu 5 C-Atomen oder Benzyloxy substituierte Phenylgruppe bedeutet, R¹⁵ Wasserstoff, eine Hydroxy-, Hydroxymethyl-, Cyano-, Aminomethyl-, Carboxamid-, Ethoxy- oder Methoxycarbonylgruppe und p und q gleich oder verschieden sein können und 2 oder 3 bedeuten, oder

15

d) für einen Rest der allgemeinen Formel VIII

20



25

steht, worin R⁹ und R¹⁰ die oben genannte Bedeutung haben, und r eine ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Adamantylalkylgruppe mit jeweils 2 bis 22 Kohlenstoffatomen,

30

R² eine geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, einen Cyclohexylmethylrest, einen unsubstituierten oder durch Halogen, Hydroxy, Methyl, Benzyloxy, Methoxy oder Dimethylamino monosubstituierten Phenyl- oder Phenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen bedeutet,

n eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet, und

35

R³ entweder,
a) ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Cyano-, Carboxamid- oder Alkoxy carbonylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen in der Alkylgruppe oder einen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, in welcher R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine Methyl-, omega-Hydroxypropyl- oder Benzylgruppe bedeuten, oder

40

b) einen Aminorest der allgemeinen Formel IV darstellt, in welcher R⁸ Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine Methyl-, Benzyl- oder Phenylethylgruppe und k, 2, 3 oder 4 bedeuten, oder

45

c) einen Heterocyclus der allgemeinen Formel V darstellt, in welcher R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeuten, X für einen Aminorest der allgemeinen Formel VI steht, wobei R¹³ Wasserstoff oder eine Phenyl-, Phenylalkyl- oder Diphenylalkylgruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen, wobei im Phenylring bis zu 3 CH-Gruppen durch Stickstoffatome ersetzt sein können, bedeutet, oder X für einen Rest der allgemeinen Formel VII steht, worin R¹⁴ für eine Phenylgruppe, R¹⁵ eine Cyano- oder Aminomethylgruppe bedeutet, und p und q gleich 2 sind, oder

50

d) einen Rest der allgemeinen Formel VIII darstellt, in welcher R⁹ und R¹⁰ Methylgruppen bedeuten und r gleich 2 oder 3 ist.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß n gleich 1, 2 oder 3 ist,

R¹ einen Butyl-, Decyl-, Tetradecyl-, Eicosanyl-, Octadecyl-, Octadecenyl-, 2-Octyldecyl- oder Adamantylethylrest,

55

R² einen Propyl-, Methyl-, Phenyl-, Benzyl-, Methylbenzyl-, Chlorbenzyl-, Methoxybenzyl-, Cyclohexylmethyl-, Dimethylaminobenzyl-, Dimethylaminopropyl-, Hydroxybenzyl-, Benzyloxybenzyl-, Benzyloxyphenyl-, Hydroxyphenyl- oder Phenylethylrest und

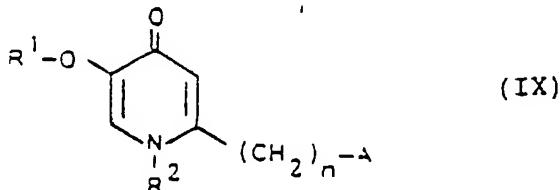
R³ einen Hydroxy-, Brom-, Cyano-, Amino-, Carboxamid-, Methoxycarbonyl-, Dimethylaminopropylamino-,

Dimethylaminopropyl-N-methylamino-, Hydroxypropylamino-, Dimethylaminoethyl-N-methylamino-,
 Aminopropylamino-, Aminoethylamino-, Aminobutylamino-, Dimethylamino-, Dimethylaminopropyloxy-, N-
 Benzyl-N-methylaminopropylamino-, N-Benzyl-N-methylamino-, Methyloxycarbonyl-methylpiperazin-,
 Benzylpiperazin-, Diphenylmethylpiperazin-, Aminomethylphenylpiperidin-, Phenylpiperazin-,
 5 Methylpiperazin-, Phenylethylpiperazin- oder Pyrimidinylpiperazinrest bedeutet.

4. Verfahren zur Herstellung von Alkoxy-4(1H)-pyridon-Derivaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IX

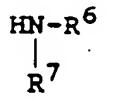
10



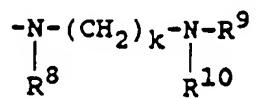
15

20 in welcher R¹, R² die oben angegebene Bedeutung haben, n gleich 1 ist und A für eine nukleofuge Abgangsgruppe steht, mit Aminoverbindungen der allgemeinen Formel X, XI und XII,

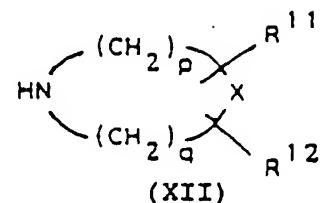
25



(X)



(XI)

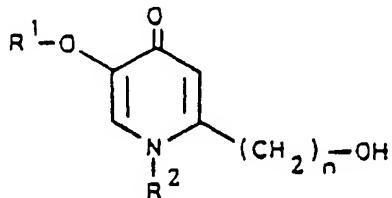


30

in welcher R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², k, p, q und x die oben angegebene Bedeutung besitzen, in an sich bekannter Weise umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIII,

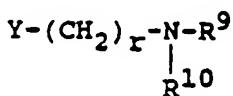
35



40

45 in welcher R¹, R² die oben angegebene Bedeutung haben und n gleich 1 ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV,

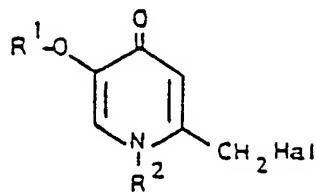
50



(XIV)

in welcher R⁹, R¹⁰ und r die oben genannte Bedeutung haben und Y eine Abgangsgruppe bedeutet, in einem geeigneten Lösungsmittel unter basischen Bedingungen, umgesetzt, oder

55 c) wenn n gleich 2 oder 3 ist und R³ für eine Amino-, Hydroxy-, Cyano-, Methoxycarbonyl- oder Carboxamidgruppe steht, ein 2-Halogenmethylpyridon der allgemeinen Formel IXa



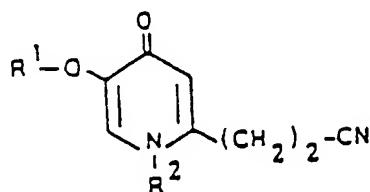
IXa

10

in welcher R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Cyanessigsäureester nach an sich bekannter Weise umsetzt, verseift und decarboxyliert und aus den gemäß a), b) oder c) erhaltenen Cyanoverbindungen der allgemeinen Formel Ia

15

20



Ia

25

nach literaturbekannten Methoden die Ester-, Amino-, Hydroxy- und Amidoverbindungen der allgemeinen Formel I herstellt.

5. Arzneimittel enthaltend neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1.

30 6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Prävention und/oder Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertonien, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems.

35 7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Pharmazeutika zur Prävention und/oder Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertonien, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems.

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 89 11 4477

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
X, D	BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, Band 52, Nr. 1, Januar 1979, Seiten 107-110; K. IMAFUKU et al.: "Structure of 5-hydroxy-2-hydroxymethyl-4-pyridones" * Seite 107, Verbindung VI * --	1, 2	C 07 D 213/69 A 61 K 31/44 C 07 D 401/06 C 07 D 401/14 A 61 K 31/495
X	US-A-2 965 641 (C.P. KRIMMEL) * Spalte 1, Zeilen 59-66; Spalte 2, Zeilen 5-10; Beispiele 1, 2, 4, 5, 6, 9 *	1, 2, 4, 5	
X, D	J. HETEROCYCLIC CHEM., Band 23, Nr. 1, Januar-Februar 1986; J.H. LOOKER et al.: "Convenient preparative methods for N-aryl-gamma-pyridones from gamma-pyrones" * Verbindungen 2-8 *	1, 2	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl. 4)			
C 07 D 213/00 C 07 D 401/00 A 61 K 31/00			
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-5, 7</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche: 6</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers (Siehe Art. 52(4) des Europäischen Patentübereinkommens).</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	16-10-1989	DE JONG	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p>		<p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 89 11 4477

-2-

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	EP-A-0 120 670 (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORP.) * Anspruch 1 * -----	1,5	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl. 4)